

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

BEKEMV 300 mg koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ekulizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo (IgG_{2/4κ}) proizvedeno na staničnoj liniji jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese Hamster Ovary*, CHO) tehnologijom rekombinantne DNA.

Jedna bočica od 30 ml sadrži 300 mg ekulizumaba (10 mg/ml).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedan ml otopine sadrži 50 mg sorbitola. Jedna bočica sadrži 1500 mg sorbitola.
Jedna bočica sadrži 3,0 mg polisorbata 80 (bočica od 30 ml).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Bistra do opalescentna, bezbojna do blago žuta otopina s pH 5,2.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

BEKEMV je indiciran u odraslih i djece za liječenje

- paroksizmalne noćne hemoglobinurije (PNH). Dokazana klinička korist pokazala se u bolesnika s hemolizom i kliničkim simptomom (simptomima) koji ukazuje na visokoaktivnu bolest, bez obzira na prethodne transfuzije (vidjeti dio 5.1).
- atipičnog hemolitičko-uremijskog sindroma (aHUS) (vidjeti dio 5.1)

4.2 Doziranje i način primjene

BEKEMV mora primjenjivati zdravstveni radnik pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju bolesnika s hematološkim i bubrežnim poremećajima.

Primjena infuzije kod kuće može se razmotriti za bolesnike koji su dobro podnosili infuziju u bolnici. Odluku o tome hoće li bolesnik primiti infuzije kod kuće treba donijeti nakon procjene i preporuke nadležnog liječnika. Infuzije kod kuće mora primjenjivati za to osposobljeni zdravstveni radnik.

Doziranje

PNH u odraslih bolesnika

Režim doziranja kod paroksizmalne noćne hemoglobinurije u odraslih bolesnika (u dobi ≥ 18 godina) sastoji se od početne faze u trajanju od 4 tjedna nakon koje slijedi faza održavanja:

- Početna faza: 600 mg lijeka BEKEMV primjenjuje se intravenskom infuzijom u trajanju od 25 – 45 minuta (35 minuta $\pm$ 10 minuta) jedanput na tjedan tijekom prva 4 tjedna.
- Faza održavanja: peti tjedan primijeni se 900 mg lijeka BEKEMV intravenskom infuzijom u trajanju od 25 – 45 minuta (35 minuta $\pm$ 10 minuta), nakon čega se 900 mg lijeka BEKEMV primjenjuje intravenskom infuzijom u trajanju od 25 – 45 minuta (35 minuta $\pm$ 10 minuta) svakih 14 ± 2 dana (vidjeti dio 5.1).

aHUS u odraslih bolesnika

Režim doziranja kod aHUS-a (u dobi od 18 ili više godina) sastoji se od početne faze u trajanju od 4 tjedna nakon koje slijedi faza održavanja:

- Početna faza: 900 mg lijeka BEKEMV primjenjuje se intravenskom infuzijom u trajanju od 25 – 45 minuta (35 minuta $\pm$ 10 minuta) jedanput na tjedan tijekom prva 4 tjedna.
- Faza održavanja: peti tjedan primijeni se 1200 mg lijeka BEKEMV intravenskom infuzijom u trajanju od 25 – 45 minuta (35 minuta $\pm$ 10 minuta), nakon čega se primjenjuje 1200 mg lijeka BEKEMV intravenskom infuzijom u trajanju od 25 – 45 minuta (35 minuta $\pm$ 10 minuta) svakih 14 ± 2 dana (vidjeti dio 5.1).

Pedijatrijski bolesnici s PNH-om i aHUS-om

U pedijatrijskih bolesnika s paroksizmalnom noćnom hemoglobinurijom i atipičnim hemolitičko-uremijskim sindromom težine ≥ 40 kg, vrijede preporuke za doziranje kao u odraslih bolesnika.

BEKEMV je kontraindiciran u djece mlađe od 2 godine (vidjeti dio 4.3).

U pedijatrijskih bolesnika s paroksizmalnom noćnom hemoglobinurijom i atipičnim hemolitičko-uremijskim sindromom starijih od 2 godine i težine manje od 40 kg, režim doziranja lijeka BEKEMV je sljedeći:

Tjelesna težina bolesnika	Početna faza	Faza održavanja
30 do < 40 kg	600 mg tjedno tijekom prva 2 tjedna	900 mg u 3. tjednu; potom 900 mg svaka 2 tjedna
20 do < 30 kg	600 mg tjedno tijekom prva 2 tjedna	600 mg u 3. tjednu; potom 600 mg svaka 2 tjedna
10 do < 20 kg	600 mg jednokratna doza u 1. tjednu	300 mg u 2. tjednu; potom 300 mg svaka 2 tjedna
5 do < 10 kg	300 mg jednokratna doza u 1. tjednu	300 mg u 2. tjednu; potom 300 mg svaka 3 tjedna

Ekulizumab nije ispitivan u bolesnika s paroksizmalnom noćnom hemoglobinurijom tjelesne težine manje od 40 kg. Preporuke za doziranje lijeka ekulizumab u pedijatrijskih bolesnika s PNH-om tjelesne težine manje od 40 kg jednake su onima za doziranje u pedijatrijskih bolesnika s aHUS-om. Na temelju farmakokinetičkih (PK) / farmakodinamičkih (PD) podataka dostupnih u bolesnika s aHUS-om i PNH-om liječenih lijekom ekulizumab, očekuje se da će taj režim doziranja na temelju tjelesne težine rezultirati profilom djelotvornosti i sigurnosti sličnim onome u odraslih.

Dopunske doze lijeka BEKEMV potrebne su u situacijama kad se istovremeno primjenjuje plazmafereza (engl. *plasmapheresis*, PP), zamjena plazme (engl. *plasma exchange*, PE) ili infuzija svježe zamrznute plazme (eng. *plasma infusion*, PI) prema rasporedu u nastavku:

Vrsta intervencije koja uključuje plazmu	Posljednja doza lijeka BEKEMV	Dopunska doza lijeka BEKEMV kod svake PP/PE/PI intervencije	Vrijeme primjene dopunske doze lijeka BEKEMV
Plazmafereza ili zamjena plazme	300 mg	300 mg po svakoj plazmaferezi ili zamjeni plazme	Unutar 60 minuta nakon svake plazmafereze ili zamjene plazme
	≥ 600 mg	600 mg po svakoj plazmaferezi ili zamjeni plazme	
Infuzija svježe zamrznute plazme	≥ 300 mg	300 mg po infuziji svježe zamrznute plazme	60 minuta svaki put prije infuzije svježe zamrznute plazme

Kratice: PP/PE/PI = plazmafereza / zamjena plazme / infuzija svježe zamrznute

Praćenje liječenja

Bolesnike s atipičnim hemolitičko-uremijskim sindromom treba nadzirati zbog znakova i simptoma trombotične mikroangiopatije (TMA) (vidjeti dio 4.4, laboratorijsko praćenje aHUS-a).

Preporučuje se nastaviti doživotno liječenje bolesnika lijekom BEKEMV, osim ako za prekid primjene lijeka BEKEMV postoji klinička indikacija (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Starije osobe

BEKEMV se može primijeniti u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih. Nema dokaza koji pokazuju da su potrebne ikakve posebne mjere opreza kad se liječe starije osobe, iako je iskustvo s ekulizumabom u ove populacije bolesnika i dalje ograničeno.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođivati dozu u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Sigurnost i djelotvornost lijeka BEKEMV nisu ispitane u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Način primjene

BEKEMV se ne smije primjenjivati kao brza intravenska ili bolus injekcija. BEKEMV se smije primijeniti samo intravenskom infuzijom kako je opisano u daljnjem tekstu.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Razrijeđenu otopinu lijeka BEKEMV treba primijeniti intravenskom infuzijom u trajanju od 25 – 45 minuta (35 minuta ± 10 minuta) u odraslih i 1 – 4 sata u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 18 godina, običnom infuzijom, pumpom za štrcaljku ili infuzijskom pumpom. Tijekom primjene bolesniku, razrijeđenu otopinu lijeka BEKEMV nije potrebno zaštititi od svjetlosti.

Bolesnike treba nadzirati jedan sat nakon infuzije. Ako za vrijeme primjene lijeka BEKEMV nastupe nuspojave, infuziju se može usporiti ili prekinuti ovisno o procjeni liječnika. Ako se infuzija uspori, ukupno trajanje infuzije ne smije biti dulje od dva sata u odraslih i četiri sata u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 18 godina.

Podaci o sigurnosti primjene koji podupiru primjenu infuzije kod kuće su ograničeni. Preporučuju se dodatne mjere opreza kod primjene infuzije kod kuće, primjerice, dostupnost hitne medicinske skrbi za slučaj pojave reakcija na infuziju ili anafilaksije.

Reakcije na infuziju opisane su u dijelovima 4.4 i 4.8.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na ekulizumab ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Lijek BEKEMV kontraindiciran je u osoba s nasljednim nepodnošenjem fruktoze (engl. *hereditary fructose intolerance*, HFI). Prije početka liječenja potrebno je isključiti HFI na temelju kliničkih podataka koji odgovaraju dobi (vidjeti dio 4.4).

Lijek BEKEMV kontraindiciran je u dojenčadi i djece mlađe od 2 godine budući da njima možda još nije dijagnosticirano nasljedno nepodnošenje fruktoze (HFI) (vidjeti dio 4.4.).

Terapija lijekom BEKEMV ne smije se započeti u bolesnika (vidjeti dio 4.4):

- s neizliječenom infekcijom bakterijom *Neisseria meningitidis*
- koji trenutno nisu cijepljeni protiv bakterije *Neisseria meningitidis*, osim ako primaju profilaktičku terapiju odgovarajućim antibioticima u razdoblju od 2 tjedna nakon cijepljenja.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Ne očekuje se da će BEKEMV utjecati na aplastičnu komponentu anemije u bolesnika s paroksizmalnom noćnom hemoglobinurijom.

Meningokokna infekcija

Zbog njegovog mehanizma djelovanja, primjena lijeka BEKEMV povećava osjetljivost bolesnika na meningokoknu infekciju (*Neisseria meningitidis*). Meningokoknu bolest može izazvati bilo koja serološka skupina. Da bi se smanjio rizik od infekcije, svi bolesnici moraju biti cijepljeni protiv meningokokne infekcije najmanje 2 tjedna prije nego što prime BEKEMV, osim ako odgoda terapije lijekom BEKEMV predstavlja veći rizik od rizika za razvoj meningokokne infekcije. Bolesnici koji započnu liječenje lijekom BEKEMV prije nego što je proteklo 2 tjedna od tetravalentnog meningokoknog cjepiva, moraju uz liječenje primati profilaktičku terapiju odgovarajućim antibioticima do 2 tjedna nakon cijepljenja. Za sprječavanje najčešćih patogenih seroloških skupina meningokoka preporučuju se cjepiva protiv seroloških skupina A, C, Y i W 135. Preporučuje se i cjepivo protiv serološke skupine B ako je dostupno. Bolesnike se mora cijepiti u skladu s važećim nacionalnim smjernicama za cijepljenje.

Cijepljenje može dodatno aktivirati komplement, a kao rezultat bolesnici s komplementom posredovanom bolešću uključujući PNH i aHUS, mogu imati pojačane znakove i simptome svoje osnovne bolesti, kao što je hemoliza (PNH) i TMA (aHUS). Stoga se nakon preporučenog cijepljenja bolesnike mora pomno pratiti zbog mogućih simptoma bolesti.

Cijepljenje možda neće biti dovoljno da bi se spriječila meningokokna infekcija. Potrebno je razmotriti službene smjernice za odgovarajuću primjenu antibakterijskih lijekova. U bolesnika liječenih ekulizumabom zabilježeni su slučajevi ozbiljne meningokokne infekcije ili meningokokne infekcije sa smrtnim ishodom. Meningokokna infekcija u bolesnika liječenih ekulizumabom često se prezentira sepsom (vidjeti dio 4.8). Sve bolesnike treba pratiti zbog ranih znakova meningokokne infekcije te ih odmah pregledati u slučaju sumnje na infekciju i, ako je potrebno, liječiti odgovarajućim antibioticima. Bolesnike treba upoznati s tipičnim simptomima i znacima meningokokne infekcije te ih treba savjetovati da u slučaju pojave takvih simptoma odmah potraže liječničku pomoć. Liječnici moraju razgovarati s bolesnicima o koristima i rizicima terapije lijekom BEKEMV i dati im brošuru s informacijama za bolesnike te karticu za bolesnika sa sigurnosnim podacima (vidjeti uputu o lijeku za opis).

Druge sistemske infekcije

Zbog njegovog mehanizma djelovanja, terapiju lijekom BEKEMV treba primijeniti s oprezom u bolesnika s aktivnim sistemskim infekcijama. Bolesnici mogu biti osjetljiviji na infekcije, osobito na infekcije bakterijama roda *Neisseria* i enkapsuliranim bakterijama. Prijavljene su ozbiljne infekcije bakterijama roda *Neisseria* (ne samo bakterijom *Neisseria meningitidis*), uključujući i diseminirane gonokokne infekcije.

Bolesnicima je potrebno dati informacije iz upute o lijeku kako bi se povećala njihova svjesnost o mogućim ozbiljnim infekcijama te njihovim znakovima i simptomima. Liječnici moraju upoznati bolesnike s načinima prevencije gonoreje.

Reakcije na infuziju

Primjena lijeka BEKEMV može rezultirati reakcijama na infuziju ili imunogeničnošću koja može prouzročiti alergijsku reakciju ili reakciju preosjetljivosti (uključujući anafilaksiju). U kliničkim se ispitivanjima u 1 (0,9 %) bolesnika s refraktornim generaliziranom miastenijom gravis (gMG) razvila reakcija na infuziju koja je zahtijevala prekid primjene ekulizumaba. Nijedan bolesnik s PNH-om niti aHUS-om nije imao reakciju na infuziju koja bi zahtijevala prekid primjene ekulizumaba. Primjenu lijeka BEKEMV treba prekinuti u svih bolesnika koji dobiju tešku reakciju na infuziju te primijeniti odgovarajuću medikamentoznu terapiju.

Imunogenost

Tijekom liječenja ekulizumabom mogu se razviti protutijela na ekulizumab. Nije opažena jasna korelacija između razvoja protutijela i kliničkog odgovora ili štetnih događaja.

Imunizacija

Prije početka terapije lijekom BEKEMV preporučuje se započeti imunizaciju u bolesnika s paroksizmalnom noćnom hemoglobinurijom i atipičnim hemolitičko-uremijskim sindromom prema važećim smjernicama za imunizaciju. Osim toga, svi bolesnici moraju biti cijepljeni protiv meningokoknih infekcija najmanje 2 tjedna prije primanja lijeka BEKEMV, osim ako odgoda terapije lijekom BEKEMV predstavlja veći rizik od rizika za razvoj meningokokne infekcije. Bolesnici koji započnu liječenje lijekom BEKEMV prije nego što je proteklo 2 tjedna od cijepljenja tetravalentnim cjepivom protiv meningokoka moraju primati profilaktičku terapiju odgovarajućim antibioticima do 2 tjedna nakon cijepljenja. Za sprječavanje najčešćih patogenih seroloških skupina meningokoka preporučuju se cjepiva protiv seroloških skupina A, C, Y i W 135. Preporučuje se i cjepivo protiv serološke skupine B ako je dostupno (vidjeti meningokokna infekcija).

Bolesnici u dobi do 18 godina moraju se cijepiti protiv *Haemophilus influenzae* i pneumokoknih infekcija. Potrebno se strogo pridržavati nacionalnih smjernica za cijepljenje pojedine dobne skupine.

Cijepljenje može dodatno aktivirati komplement, a kao rezultat bolesnici s komplementom posredovanom bolešću uključujući PNH i aHUS mogu imati pojačane znakove i simptome svoje osnovne bolesti kao što je hemoliza (PNH) i TMA (aHUS). Stoga se nakon preporučenog cijepljenja bolesnike mora pomno pratiti zbog mogućih simptoma bolesti.

Antikoagulantna terapija

Liječenje lijekom BEKEMV ne bi trebalo promijeniti antikoagulantno liječenje.

Laboratorijsko praćenje paroksizmalne noćne hemoglobinurije

Bolesnike s PNH treba pratiti zbog znakova i simptoma intravaskularne hemolize, uključujući razinu laktat dehidrogenaze (LDH) u serumu. Bolesnike s PNH koji primaju terapiju lijekom BEKEMV treba

pratiti na sličan način zbog intravaskularne hemolize mjerenjem razina LDH, a možda će biti potrebna prilagodba doze unutar preporučenog rasporeda doziranja od 14 ± 2 dana tijekom faze održavanja (najviše svakih 12 dana).

Laboratorijsko praćenje atipičnog hemolitičko-uremijskog sindroma

Bolesnike s aHUS-om koji primaju terapiju lijekom BEKEMV treba pratiti zbog trombotične mikroangiopatije mjerenjem broja trombocita, serumskog LDH i serumskog kreatinina, a možda će biti potrebna prilagodba doze unutar preporučenog rasporeda doziranja od 14 ± 2 dana tijekom faze održavanja (najviše svakih 12 dana).

Prekid liječenja kod paroksizmalne noćne hemoglobinurije

Bolesnike s PNH-om koji prekinu liječenje lijekom BEKEMV treba pomno nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma ozbiljne intravaskularne hemolize. Na ozbiljnu hemolizu upućuju razine LDH u serumu veće od onih prije liječenja, uz bilo što od sljedećeg: apsolutno smanjenje broja PNH klonalnih stanica za više od 25 % (kad nema razrjeđenja zbog transfuzije) u roku od jednog tjedna ili kraćem; razina hemoglobina od < 5 g/dl ili smanjenje za > 4 g/dl u roku od jednog tjedna ili kraćem; angina; promjene mentalnog statusa; povećanje razine kreatinina u serumu za 50 %; ili tromboza. Svakog bolesnika koji prekine liječenje lijekom BEKEMV treba pratiti tijekom najmanje 8 tjedana kako bi se ustanovila ozbiljna hemoliza i druge reakcije.

Ako ozbiljna hemoliza nastane nakon prekida primjene lijeka BEKEMV, razmotrite sljedeće postupke/liječenja: transfuzija krvi (koncentrat eritrocita) ili zamjena krvi transfuzijom ako PNH eritrociti čine > 50 % ukupnih eritrocita na protočnoj citometriji; antikoagulansi; kortikosteroidi; ili ponovno uvođenje lijeka BEKEMV. U kliničkim ispitivanjima PNH, 16 je bolesnika prekinulo liječenje ekulizumabom. Nije zabilježena pojava ozbiljne hemolize.

Prekid liječenja kod atipičnog hemolitičko-uremijskog sindroma

U nekih bolesnika komplikacije zbog trombotične mikroangiopatije (TMA) opažene su već nakon 4 tjedna pa sve do 127. tjedna nakon prestanka liječenja ekulizumabom. O prekidu liječenja treba razmisliti samo ako je to medicinski opravdano.

U kliničkim ispitivanjima aHUS-a, liječenje ekulizumabom prekinuto je u 61 bolesnika (21 pedijatrijski bolesnik), s medijanom praćenja od 24 tjedna. Nakon prekida liječenja, 15 teških komplikacija zbog trombotične mikroangiopatije (TMA) opaženo je u 12 bolesnika, a 2 teške komplikacije zbog TMA nastale su u još 2 bolesnika koji su ekulizumab primali u režimu sniženih doza izvan odobrenog režima doziranja (vidjeti dio 4.2). Teške komplikacije zbog TMA nastale su u bolesnika bez obzira na to jesu li imali utvrđenu genetsku mutaciju, visokorizični polimorfizam ili autoprotutijelo. U tih bolesnika nastale su i dodatne ozbiljne medicinske komplikacije, uključujući teško pogoršanje funkcije bubrega, hospitalizaciju zbog bolesti i progresiju do završnog stadija bolesti bubrega koji zahtijeva dijalizu. Progresija do završnog stadija bolesti bubrega dogodila se u jednog bolesnika unatoč tome što je liječenje ekulizumabom, nakon prekida, ponovno započeto.

Bolesnike s aHUS-om koji prekinu liječenje lijekom BEKEMV treba pomno pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma teških komplikacija zbog trombotične mikroangiopatije. Nakon prekida primjene lijeka BEKEMV, praćenje može biti nedovoljno da bi se predvidjele ili spriječile teške komplikacije zbog trombotične mikroangiopatije.

Teške komplikacije zbog trombotične mikroangiopatije nakon prekida mogu se prepoznati na temelju (i) bilo koja dva od sljedećih nalaza ili ponovnim mjerenjem bilo čega od sljedećeg: smanjenje broja trombocita za 25 % ili više u odnosu na početne vrijednosti ili na vršne vrijednosti trombocita tijekom liječenja lijekom BEKEMV; povećanje kreatinina u serumu za 25 % ili više u odnosu na početnu vrijednost ili na najnižu vrijednost tijekom liječenja lijekom BEKEMV; ili povećanje serumskog LDH za 25 % ili više u usporedbi s početnim vrijednostima ili s najnižom vrijednošću tijekom liječenja

lijekom BEKEMV; ili (ii) nešto od sljedećeg: promjena mentalnog statusa ili napadaji; angina ili dispneja; ili tromboza.

Ako nakon prekida liječenja lijekom BEKEMV nastanu teške komplikacije zbog trombotične mikroangiopatije, razmotrite ponovno uvođenje lijeka BEKEMV u terapiju, potpuno liječenje pomoću PE/PI ili odgovarajuće suportivno liječenje uključujući dijalizu kao potporu bubrežne funkcije, respiratornu potporu mehaničkom ventilacijom ili antikoagulanse.

Edukacijski materijal

Svi liječnici koji propisuju BEKEMV moraju poznavati upute o propisivanju ovog lijeka. Liječnici trebaju informirati bolesnike o koristima i rizicima terapije lijekom BEKEMV i dati im brošuru s informacijama za bolesnike i karticu za bolesnika sa sigurnosnim podacima.

Bolesnicima treba savjetovati da odmah potraže medicinsku pomoć ako razviju vrućicu, glavobolju praćenu vrućicom i/ili ukočenim vratom ili osjetljivošću na svjetlo, jer ti znakovi mogu ukazivati na meningokoknu infekciju.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Sorbitol

Jedan ml ovog lijeka sadrži 50 mg sorbitola (E420). Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne smiju primiti ovaj lijek. U bolesnika s nasljednim nepodnošenjem fruktoze starijih od 2 godine razvija se spontana averzija prema hrani koja sadrži fruktozu, a koja može biti povezana s nastupom simptoma nasljednog nepodnošenja fruktoze (povraćanje, gastrointestinalni poremećaji, apatija, zaostajanje u težini i visini). Stoga se u svakog bolesnika prije primjene lijeka BEKEMV mora uzeti detaljna anamneza u pogledu simptoma nasljednog nepodnošenja fruktoze. U slučaju nenamjerne primjene lijeka i sumnje na nepodnošenje fruktoze, infuziju treba odmah prekinuti, a postupcima intenzivnog liječenja ponovno uspostaviti normalnu glikemiju i stabilizirati funkciju organa (vidjeti dio 4.3).

Dojenčad i djeca (mlađa od 2 godine) možda još nemaju dijagnosticirano nasljedno nepodnošenje fruktoze. Lijekovi koji sadrže sorbitol/fruktozu, a daju se intravenski mogu biti opasni po život i moraju biti kontraindicirani u ovoj populaciji (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Natrij

BEKEMV bočice sadrže manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija. Nakon razrjeđivanja s 5 %-tnom otopinom glukoze, lijek ima zanemarive količine natrija.

Nakon razrjeđivanja s 0,9 %-tnom otopinom natrijeva klorida za injekciju (9 mg/ml), ovaj lijek sadrži 0,34 g natrija u 180 ml pri maksimalnoj dozi, što odgovara 17,0 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu.

Nakon razrjeđivanja s 0,45 %-tnom otopinom natrijeva klorida za injekciju (4,5 mg/ml), ovaj lijek sadrži 0,18 g natrija u 180 ml pri maksimalnoj dozi, što odgovara 9,0 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu.

Polisorbat 80

Ovaj lijek sadrži 3,0 mg polisorbata 80 u jednoj bočici (bočica od 30 ml) što odgovara 0,3 mg/kg ili manje pri najvišoj dozi za odrasle bolesnike i pedijatrijske bolesnike tjelesne težine veće od 10 kg te odgovara 0,6 mg/kg ili manje pri najvišoj dozi za pedijatrijske bolesnike tjelesne težine od 5 do < 10 kg. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Na temelju mogućeg inhibitornog učinka ekulizumaba na citotoksičnost rituksimaba ovisnu o komplementu, ekulizumab može smanjiti očekivane farmakodinamičke učinke rituksimaba.

Pokazalo se da zamjena plazme (PE), plazmafereza (PP), infuzija svježe zamrznute plazme (PI) smanjuju razine ekulizumaba u serumu. U tim je slučajevima potrebna dopunska doza ekulizumaba. Smjernice za postupanje kad se istodobno primjenjuje PE, PP ili PI vidjeti u dijelu 4.2. Istodobna primjena ekulizumaba s intravenskim imunoglobulinom (i.v. Ig) može smanjiti učinkovitost ekulizumaba. Potrebno je pažljivo pratiti smanjuje li se učinkovitost ekulizumaba. Istodobna primjena ekulizumaba s blokatorima neonatalnog Fc receptora (FcRn) može smanjiti sistemsku izloženost ekulizumabu i smanjiti njegovu učinkovitost. Potrebno je pažljivo pratiti smanjuje li se učinkovitost ekulizumaba.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Kako bi se u žena reproduktivne dobi spriječila trudnoća još najmanje 5 mjeseci nakon zadnje doze liječenja ekulizumabom treba razmotriti upotrebu odgovarajuće kontracepcije.

Trudnoća

Nema dobro kontroliranih ispitivanja provedenih u trudnica liječenih ekulizumabom. Ograničeni podaci u trudnica (manje od 300 trudnoća) ukazuju na to da ekulizumab ne uzrokuje povećan rizik od fetalnih malformacija ili feto/neonatalnih toksičnih učinaka. Međutim, zbog nepostojanja dobro kontroliranih ispitivanja, to još nije sa sigurnošću potvrđeno. Stoga se u trudnica preporučuje pojedinačna analiza koristi i rizika prije nego što se započne liječenje te tijekom liječenja ekulizumabom. Ako se ustanovi da je takvo liječenje potrebno tijekom trudnoće, preporučuje se pažljivo praćenje majke i fetusa prema nacionalnim smjernicama.

Nisu provedena ispitivanja utjecaja ekulizumaba na reprodukciju u životinja (vidjeti dio 5.3).

Zna se da ljudski IgG prolaze placentalnu barijeru, pa tako ekulizumab može potencijalno uzrokovati inhibiciju terminalnih komponenti komplementa u krvotoku fetusa. Stoga se BEKEMV smije davati trudnicama samo ako je to neophodno.

Dojenje

Ograničeni podaci ne ukazuju na to da se ekulizumab izlučuje u majčino mlijeko te se ne očekuju učinci na dojenje novorođenčad/dojenčad. Međutim, zbog ograničenosti dostupnih podataka, potrebno je razmotriti dobrobit dojenja za razvoj i zdravlje kao i kliničku potrebu za liječenjem majke ekulizumabom te sve potencijalne nuspojave koje u dojenčadi može izazvati primjena ekulizumaba ili osnovna bolest majke.

Plodnost

Nisu provedena posebna ispitivanja utjecaja ekulizumaba na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

BEKEMV ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Podaci koji govore u prilog sigurnosti primjene dobiveni su iz 33 klinička ispitivanja koja su uključila 1555 bolesnika izloženih ekulizumabu u populacijama bolesnika s komplementom posredovanom bolešću, uključujući PNH, aHUS, refraktorne generalizirane miastenije gravis (gMG) i poremećaja iz spektra optičkog neuromijelitisa (NMOSD). Najčešća nuspojava bila je glavobolja (koja se uglavnom javljala u početnoj fazi doziranja), a najozbiljnija nuspojava bila je meningokokna infekcija.

Tablični popis nuspojava

Tablica 1 prikazuje spontano prijavljene nuspojave i nuspojave iz završenih kliničkih ispitivanja primjene ekulizumaba, uključujući ispitivanja PNH-a, aHUS-a, refraktornog gMG-a i NMOSD-a. Nuspojave zabilježene uz ekulizumab kao vrlo česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje česte ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) ili rijetke ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$) navedene su prema klasifikaciji organskih sustava i preporučenim pojmovima. Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1. Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima ekulizumaba, uključujući bolesnike s PNH-om, aHUS-om, refraktornim gMG-om i NMOSD-om te u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$)
Infekcije i infestacije		pneumonija, infekcije gornjih dišnih puteva, bronhitis, nazofaringitis, infekcije mokraćnih puteva, oralni herpes	meningokokna infekcija ^b , sepsa, septički šok, peritonitis, infekcija donjih dišnih puteva, gljivične infekcije, virusna infekcija, apsces ^a , celulitis, gripa, gastrointestinalna infekcija, cistitis, infekcija, sinusitis, gingivitis	infekcija plijesnima iz roda <i>Aspergillus</i> ^c , bakterijski artritis ^c , gonokokna infekcija urogenitalnog sustava, infekcija bakterijom <i>Haemophilus</i> , impetigo
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)				maligni melanom, mijelodisplastični sindrom
Poremećaji krvi i limfnog sustava		leukopenija, anemija	trombocitopenija, limfopenija	hemoliza*, poremećaji čimbenika zgrušavanja, aglutinacija crvenih krvnih stanica, koagulopatija

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 i < 1/10)	Manje često (≥ 1/1000 i < 1/100)	Rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000)
Poremećaji imunološkog sustava			anafilaktička reakcija, preosjetljivost	
Endokrini poremećaji				Gravesova bolest
Poremećaji metabolizma i prehrane			smanjen apetit	
Psihijatrijski poremećaji		nesanica	depresija, anksioznost, promjene raspoloženja, poremećaj spavanja	abnormalni snovi
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	omaglica	parestezija, tremor, disgeuzija, sinkopa	
Poremećaji oka			zamagljen vid	nadraženosć očne spojnice
Poremećaji uha i labirinta			tinitus, vrtoglavica	
Srčani poremećaji			palpitacije	
Krvožilni poremećaji		hipertenzija	ubrzana hipertenzija, hipotenzija, naleti vrućine, venski poremećaj	hematomi
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		kašalj, orofaringealna bol	dispneja, epistaksa, nadraženosć grla, kongestija nosa, rinoreja	
Poremećaji probavnog sustava		proljevanje, povraćanje, mučnina, bol u trbuhu	zatvor, dispepsija, distenzija abdomena	gastroezofagealna refluksna bolest, bol u desnim
Poremećaji jetre i žučni				žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, pruritus, alopecija	urtikarija, eritem, petehije, hiperhidroza, suha koža, dermatitis,	depigmentacija kože
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		artralgija, mialgija, bol u ekstremitetima	mišićni grčevi, bol u kostima, križobolja, bol u vratu	trizam, oticanje zglobova
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			oštećenje funkcije bubrega, dizurija, hematurija	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			spontana erekcija	menstrualni poremećaj

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 i < 1/10)	Manje često (≥ 1/1000 i < 1/100)	Rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		pireksija, umor, bolest nalik gripi	edem, nelagoda u prsištu, astenija, bol u prsištu, bol na mjestu primjene infuzije, zimica	ekstravazacija, parestezija na mjestu primjene infuzije, osjećaj vrućine
Pretrage			povišena alanin aminotransferaza, povišena aspartat aminotransferaza, povišena gama-glutamil transferaza, snižen hematokrit, snižen hemoglobin	pozitivan Coombsov test ^c
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije		reakcija povezana s infuzijom		

Uključena ispitivanja: astma (C07-002), aHUS (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), dermatomiozitis (C99-006), refraktorni gMG (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302, ECU-MG-303), poremećaj iz spektra optičkog neuromijelitisa (ECU-NMO-301, ECU-NMO-302), IMG (C99-004, E99-004), PNH (C02-001, C04-001, C04-002, C06-002, C07-001, E02-001, E05-001, E07-001, M07-005, X03-001, X03-001A), psorijaza (C99-007), RA (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), STEC-HUS (C11-001), SLE (C97-002). MedDRA verzija 26.1.

* Vidjeti „Opis odabranih nuspojava“.

^a Apsces uključuje sljedeću skupinu preporučenih pojmova: apsces udova, apsces debelog crijeva, apsces bubrega, potkožni apsces, apsces zuba, apsces jetre, perirektalni apsces, rektalni apsces.

^b Meningokokna infekcija uključuje sljedeću skupinu preporučenih pojmova: meningokokna infekcija, meningokokna sepsa, meningokokni meningitis.

^c Nuspojave zabilježene u prijavama nakon stavljanja lijeka u promet.

Opis odabranih nuspojava

U svim kliničkim ispitivanjima najozbiljnija nuspojava bila je meningokokna sepsa, kojom se često prezentiraju meningokokne infekcije u bolesnika liječenih ekulizumabom (vidjeti dio 4.4). Prijavljeni su i drugi slučajevi infekcija bakterijama roda *Neisseria* uključujući sepsu uzrokovanu bakterijama *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava* te nespecificiranim bakterijama *Neisseria spp.*

Protutijela na ekulizumab otkrivena su u bolesnika s PNH-om i aHUS-om. Kao i kod drugih proteina, postoji mogućnost imunogenosti.

Slučajevi hemolize zabilježeni su u situacijama kad se propustilo ili zakasnilo s primjenom doze ekulizumaba u kliničkim ispitivanjima PNH-a (vidjeti dio 4.4).

Slučajevi komplikacije zbog trombotične mikroangiopatije zabilježeni su u situacijama kad se propustilo ili zakasnilo s primjenom doze ekulizumaba u kliničkim ispitivanjima aHUS-a (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

U djece i adolescenata s PNH-om (u dobi od 11 godina do manje od 18 godina) uključenih u pedijatrijsko PNH ispitivanje M07-005, sigurnosni profil činio se sličnim onom u odraslih bolesnika s PNH-om. Najčešća nuspojava zabilježena u pedijatrijskih bolesnika bila je glavobolja.

U pedijatrijskih bolesnika s aHUS-om (u dobi od 2 mjeseca do manje od 18 godina) uključenih u ispitivanja aHUS-a C08-002, C08-003, C09-001r i C10-003, sigurnosni profil činio se sličan onome u

odraslih bolesnika s aHUS-om. Sigurnosni profili različitih dobnih podskupina pedijatrijskih bolesnika izgledaju slično.

Ostale posebne populacije

Starija populacija

Sveukupno gledano, između starijih (≥ 65 godina) i mlađih bolesnika (< 65 godina) s refraktornim gMG-om nisu zabilježene razlike u pogledu sigurnosti (vidjeti dio 5.1).

Bolesnici s drugim bolestima

Podaci o sigurnosti primjene iz drugih kliničkih ispitivanja

Podaci koji govore u prilog sigurnosti primjene dobiveni su iz 12 završenih kliničkih ispitivanja u kojima su sudjelovala 934 bolesnika izložena ekulizumabu iz drugih populacija bolesnika koji nisu imali PNH, aHUS, refraktorni gMG ili NMOSD. Jedan necijepljeni bolesnik s dijagnozom idiopatskog membranoznog glomerulonefritisa dobio je meningokokni meningitis. Nuspojave zabilježene u bolesnika s bolestima koje nisu PNH, aHUS, refraktorni gMG ili NMOSD bile su slične onima zabilježenima u bolesnika s PNH-om, aHUS-om, refraktornim gMG-om ili NMOSD-om (vidjeti tablicu 1 iznad). U tim kliničkim ispitivanjima nisu se pojavile nikakve specifične nuspojave.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Ni u jednom kliničkom ispitivanju nije zabilježen slučaj predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: inhibitori komplementa, ATK oznaka: L04AJ01

BEKEMV je biosličan lijek. Detaljne informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove; www.ema.europa.eu.

BEKEMV je rekombinantno humanizirano monoklonsko IgG_{2/4k} protutijelo koje se veže za C5 proteinsku komponentu ljudskog komplementa i inhibira aktivaciju terminalne komponente komplementa. Protutijelo BEKEMV sadrži konstantne regije koje su ljudske, dok su regije koje određuju komplementarnost mišje i nasađene na ljudske varijabilne regije lakih i teških lanaca. BEKEMV je građen od dva teška lanca s 448 aminokiselina i dva laka lanca od 214 aminokiselina te ima molekularnu masu od približno 148 kDa.

BEKEMV se proizvodi pomoću stanične linije CHO i pročišćava pomoću afinitetne kromatografije i kromatografije ionskom izmjenom. Proces proizvodnje djelatne tvari u lijeku također uključuje specifične korake inaktivacije i uklanjanja virusa.

Mehanizam djelovanja

Ekulizumab, djelatna tvar u lijeku BEKEMV, inhibitor je terminalne komponente komplementa koji se visokim afinitetom specifično veže za proteinsku C5 komponentu komplementa i tako inhibira

njezino cijepanje na C5a i C5b te sprječava stvaranje kompleksa terminalnih komponenti komplementa C5b-9. Ekulizumab ne inhibira rane komponente aktivacije komplementa koje su neophodne za opsonizaciju mikroorganizama i odstranjivanje imunokompleksa.

U bolesnika s PNH-om, liječenje lijekom BEKEMV blokira nekontroliranu aktivaciju terminalnih komponenti komplementa i posljedičnu intravaskularnu hemolizu posredovanu komplementom.

U većine bolesnika s PNH-om koncentracije ekulizumaba u serumu od približno 35 mikrograma/ml dovoljne su za potpunu inhibiciju intravaskularne hemolize posredovane terminalnim komponentama komplementa.

Kod PNH-a, kronična primjena lijeka BEKEMV rezultirala je brzim i trajnim smanjenjem hemolitičke aktivnosti posredovane komplementom.

U bolesnika s aHUS-om, liječenje ekulizumabom blokira nekontroliranu aktivaciju terminalnih komponenti komplementa i posljedičnu trombotičnu mikroangiopatiju posredovanu komplementom. U svih bolesnika liječenih ekulizumabom, kad se lijek primjenjivao u skladu s preporukama, došlo je do brzog i trajnog smanjenja aktivnosti terminalnih komponenti komplementa. U svih bolesnika s aHUS-om koncentracije ekulizumaba u serumu od približno 50 – 100 mikrograma/ml u biti su dovoljne za potpunu inhibiciju aktivnosti terminalnih komponenti komplementa.

Kod aHUS-a, kronična primjena ekulizumaba rezultirala je brzim i trajnim smanjenjem trombotične mikroangiopatije posredovane komplementom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Paroksizmalna noćna hemoglobinurija

Sigurnost i djelotvornost primjene ekulizumaba u bolesnika s PNH-om s hemolizom procijenjene su u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 26 tjedana (C04-001). Bolesnici s PNH-om uključeni u istraživanje liječeni su u jednom kraku istraživanja ekulizumabom u trajanju od 52 tjedna (C04-002) te u dugotrajnom produžetku ispitivanja (E05-001). Bolesnici su primili meningokokno cjepivo prije primanja ekulizumaba. U svim se ispitivanjima davala doza ekulizumaba od 600 mg svakih 7 ± 2 dana tijekom 4 tjedna, zatim 900 mg 7 ± 2 dana kasnije te zatim 900 mg svakih 14 ± 2 dana tijekom cijelog trajanja ispitivanja. Ekulizumab se primjenjivao kao intravenska infuzija u trajanju od 25 – 45 minuta (35 minuta $\pm$ 10 minuta). Bio je pokrenut i opservacijski neintervencijski registar bolesnika s PNH-om (M07-001) kako bi se opisao prirodni tijek PNH-a kod neliječenih bolesnika i klinički ishodi tijekom liječenja ekulizumabom. U ispitivanju C04-001 (TRIUMPH), bolesnici s PNH i najmanje 4 transfuzije u prethodnih 12 mjeseci s najmanje 10 % PNH stanica utvrđenim pomoću protočne citometrije i brojem trombocita od najmanje 100 000/mikrolitar bili su randomizirani u skupinu koja je primala ekulizumab (N = 43) ili u skupinu koja je primala placebo (N = 44). Prije randomizacije svi su bolesnici prošli početno razdoblje promatranja kako bi se potvrdila potreba za transfuzijom crvenih krvnih stanica i utvrdila koncentracija hemoglobina („početna vrijednost“) kojom bi se definirala stabilizacija hemoglobina i ishod transfuzije u pojedinog bolesnika. Početna vrijednost hemoglobina bila je manja od ili jednaka 9 g/dl u bolesnika sa simptomima, a manja od ili jednaka 7 g/dl u bolesnika bez simptoma. Primarne mjere ishoda kojima se određivala djelotvornost bile su stabilizacija hemoglobina (bolesnici u kojih se koncentracija hemoglobina održala iznad početne vrijednosti hemoglobina i koji nisu trebali transfuziju crvenih krvnih stanica tijekom cijelog razdoblja od 26 tjedana) i potreba za transfuzijom krvi. Umor i kvaliteta života vezana uz zdravlje bile su važne sekundarne mjere ishoda.

Hemoliza se uglavnom pratila pomoću mjerenja razine LDH u serumu, a udio PNH crvenih krvnih stanica pratio se protočnom citometrijom. Bolesnici koji su primali antikoagulanse i sistemske kortikosteroide na početku ispitivanja nastavili su s uzimanjem tih lijekova. Glavne značajke ispitanika na početku ispitivanja bile su uravnoteženo raspodijeljene između skupina (vidjeti tablicu 2).

U nekontroliranom ispitivanju C04-002 (SHEPHERD), bolesnici s PNH-om, s najmanje jednom transfuzijom u prethodna 24 mjeseca i najmanje 30 000 trombocita/mikrolitru primali su ekulizumab tijekom razdoblja od 52 tjedna. Istovremeno primjenjivani lijekovi uključivali su antitrombotične lijekove u 63 % bolesnika i sistemske kortikosteroide u 40 % bolesnika. Značajke na početku ispitivanja prikazane su u tablici 2.

Tablica 2. Demografski podaci i značajke bolesnika u ispitivanjima C04-001 i C04-002

Parametar	C04-001		C04-002
	Placebo N = 44	Ekulizumab N = 43	Ekulizumab N = 97
Prosječna dob (SD)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Spol - žene (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Aplastična anemija ili MDS u anamnezi (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Istovremeno uzimanje antikoagulanasa (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Istovremeno uzimanje steroida/imunosupresivne terapije (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Prekid liječenja	10	2	1
Transfuzija eritrocita u prethodnih 12 mjeseci (medijan (Q1,Q3))	17,0 (13,5; 25,0)	18,0 (12,0; 24,0)	8,0 (4,0; 24,0)
Prosječna koncentracija Hgb (g/dl) na potrebnoj vrijednosti (SD)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	nije dostupno
LDH koncentracija prije liječenja (medijan, U/l)	2234,5	2032,0	2051,0
Slobodni hemoglobin na početku ispitivanja (medijan, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

U ispitivanju TRIUMPH, bolesnici liječeni ekulizumabom imali su značajno smanjenu ($p < 0,001$) hemolizu, što je rezultiralo poboljšanjem anemije sudeći po povećanoj stabilnosti hemoglobina i smanjenoj potrebi za transfuzijom crvenih krvnih stanica u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (vidjeti tablicu 3). Ovi su se učinci vidjeli u bolesnika u svakom od tri razreda transfuzije crvenih krvnih stanica prije ispitivanja (4 – 14 jedinica; 15 – 25 jedinica; > 25 jedinica). Nakon 3 tjedna liječenja ekulizumabom, bolesnici su prijavili manji umor i poboljšanu kvalitetu života vezanu uz zdravlje. Zbog veličine uzorka i trajanja ispitivanja, učinci ekulizumaba na trombotične incidente nisu se mogli utvrditi. U ispitivanju SHEPHERD, 96 od 97 uključenih bolesnika završilo je ispitivanje (jedan je bolesnik umro nakon trombotičnog incidenta). Smanjenje intravaskularne hemolize mjereno razinom LDH u serumu održalo se tijekom cijelog razdoblja liječenja i rezultiralo smanjenom potrebom za transfuzijom crvenih krvnih stanica i manjim umorom (vidjeti tablicu 3).

Tablica 3. Ishodi u pogledu djelotvornosti u ispitivanjima C04-001 i C04-002

	C04-001			C04-002*	
	Placebo N = 44	Ekulizumab N = 43	P-vrijednost	Ekulizumab N = 97	P-vrijednost
Postotak bolesnika sa stabiliziranim razinama hemoglobina na kraju ispitivanja	0	49	< 0,001	nije dostupno	
Transfuzija eritrocita tijekom liječenja (medijan)	10	0	< 0,001	0	< 0,001
Izbjegnuta transfuzija tijekom liječenja (%)	0	51	< 0,001	51	< 0,001
LDH razine na kraju ispitivanja (medijan, U/l)	2167	239	< 0,001	269	< 0,001

	C04-001			C04-002*	
	Placebo N = 44	Ekulizumab N = 43	P-vrijednost	Ekulizumab N = 97	P-vrijednost
LDH AUC na kraju ispitivanja (medijan, U/l × dan)	411 822	58 587	< 0,001	-632 264	< 0,001
Slobodni hemoglobin na kraju ispitivanja (medijan, mg/dl)	62	5	< 0,001	5	< 0,001
FACIT-umor (veličina učinka)		1,12	< 0,001	1,14	< 0,001

* Rezultati iz ispitivanja C04-002 odnose se na usporedbu vrijednosti prije i poslije liječenja.

Od 195 bolesnika iz ispitivanja C04-001, C04-002 i drugih početnih ispitivanja, bolesnici s PNH-om liječeni ekulizumabom bili su uključeni u dugotrajni produžetak ispitivanja (E05-001). U svih se bolesnika održala smanjena intravaskularna hemoliza tijekom čitavog vremena izloženosti ekulizumabu u rasponu od 10 do 54 mjeseca. Bilo je manje trombotičnih incidenata uz liječenje ekulizumabom nego tijekom istog vremenskog razdoblja prije liječenja. Međutim, ovaj su nalaz pokazala nekontrolirana klinička ispitivanja.

Registar PNH-a (M07-001) upotrijebio se za procjenu djelotvornosti ekulizumaba u bolesnika s PNH-om koji nikad nisu primili transfuziju eritrocita. Ovi su bolesnici imali visokoaktivnu bolest, tako definiranu prema pojačanoj hemolizi ($LDH \geq 1,5 \times GGN$), i pridruženim kliničkim simptomima: umor, hemoglobinurija, bol u abdomenu, nedostatak zraka (dispneja), anemija (hemoglobin < 100 g/l), veliki štetni krvožilni događaj (uključujući trombozu), disfagija ili erektilna disfunkcija.

U registru PNH-a, kod bolesnika liječenih ekulizumabom bilo je opaženo smanjenje hemolize i pridruženih simptoma. Nakon 6 mjeseci, bolesnici liječeni ekulizumabom koji nikad nisu primili transfuziju eritrocita imali su značajno ($p < 0,001$) snižene razine LDH (medijan LDH od 305 U/l; vidjeti tablicu 4). Nadalje, 74 % bolesnika liječenih ekulizumabom bez transfuzija u anamnezi, imalo je klinički značajna poboljšanja rezultata na ljestvici FACIT-umor (engl. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*, FACIT-Fatigue) (tj. povećanje za 4 boda ili više), a 84 % na ljestvici EORTC-umor (engl. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Fatigue*, EORTC-Fatigue) (tj. sniženje za 10 bodova ili više).

Tablica 4. Ishodi djelotvornosti (razina LDH i FACIT-umor) kod bolesnika s PNH-om koji nikad nisu primili transfuziju u ispitivanju M07-001

	M07-001
Parametar	Ekulizumab Bez transfuzije
Razina LDH na početku (medijan, U/l)	N = 43 1447
Razina LDH nakon 6 mjeseci (medijan, U/l)	N = 36 305
Rezultat FACIT-umor na početku (medijan)	N = 25 32
Rezultat FACIT-umor na zadnjem dostupnom pregledu (medijan)	N = 31 44

FACIT-umor mjeri se na ljestvici od 0 do 52, s time da više vrijednosti označavaju manji umor

Atipični hemolitičko-uremijski sindrom

Za ocjenu djelotvornosti ekulizumaba u liječenju aHUS-a, koristili su se podaci o 100 bolesnika iz četiri prospektivna kontrolirana ispitivanja; tri provedena u odraslih i adolescentnih bolesnika (C08-

002A/B, C08-003A/B, C10-004), a jedno u pedijatrijskih i adolescentnih bolesnika (C10-003) te podaci o 30 bolesnika iz jednog retrospektivnog ispitivanja (C09-001r).

Ispitivanje C08-002A/B bilo je prospektivno, kontrolirano ispitivanje otvorenog tipa koje je uključilo bolesnike u ranoj fazi aHUS-a s dokazanim kliničkim manifestacijama trombotične mikroangiopatije, brojem trombocita $\leq 150 \times 10^9/l$ usprkos PE/PI i vrijednostima LDH i kreatinina u serumu iznad gornje granice normale.

Ispitivanje C08-003A/B bilo je prospektivno, kontrolirano ispitivanje otvorenog tipa koje je uključilo bolesnike s dugotrajnijim aHUS-om bez kliničkih manifestacija trombotične mikroangiopatije, koji su kronično primali PE/PI terapiju (≥ 1 PE/PI terapije svaka dva tjedna i ne više od 3 PE/PI terapije na tjedan tijekom najmanje 8 tjedana prije prve doze). Bolesnici u oba prospektivna ispitivanja liječeni su ekulizumabom 26 tjedana i većina ih je bila uključena u dugotrajni produžetak ispitivanja otvorenog tipa. Svi bolesnici uključeni u ta dva prospektivna ispitivanja imali su razinu ADAMTS-13 iznad 5 %.

Prije ekulizumaba bolesnici su primili meningokokno cjepivo ili su profilaktički liječeni odgovarajućim antibioticima do 2 tjedna nakon cijepljenja. U svim se ispitivanjima u odraslih bolesnika i adolescenata s aHUS-om primjenjivala doza ekulizumaba od 900 mg svakih 7 ± 2 dana tijekom 4 tjedna, nakon čega se 7 ± 2 dana kasnije dala doza od 1200 mg, a potom 1200 mg svakih 14 ± 2 dana tijekom trajanja ispitivanja. Ekulizumab se primjenjivao kao intravenska infuzija u trajanju od 35 minuta. Režim doziranja u pedijatrijskih bolesnika i adolescenata tjelesne težine manje od 40 kg definiran je na temelju farmakokinetičke (PK) simulacije kojom su se utvrdili preporučena doza i raspored primjene na temelju tjelesne težine (vidjeti dio 4.2).

Primarne mjere ishoda uključivale su promjenu broja trombocita u odnosu na početnu u ispitivanju C08-002A/B i stanje bez trombotične mikroangiopatije (TMA) u ispitivanju C08-003A/B. Dodatne mjere ishoda uključivale su stopu intervencija zbog TMA, hematološku normalizaciju, potpuni TMA odgovor, promjene LDH, funkciju bubrega i kvalitetu života. Stanje bez TMA incidenta definiralo se kao najmanje 12 tjedana bez smanjenja broja trombocita za $> 25\%$ u odnosu na početnu vrijednost, bez PE/PI terapije i nove dijalize. Intervencije zbog TMA definirane su kao PE/PI terapija ili nova dijaliza. Hematološka normalizacija definirala se kao normalizacija broja trombocita i razine LDH koja se održala u ≥ 2 uzastopna mjerenja tijekom ≥ 4 tjedna. Potpuni TMA odgovor definirao se kao hematološka normalizacija i smanjenje od $\geq 25\%$ kreatinina u serumu koje se održalo u ≥ 2 uzastopna mjerenja tijekom ≥ 4 tjedana. Početne značajke prikazane su u tablici 5.

Tablica 5: Demografski podaci i značajke bolesnika u ispitivanjima C08-002A/B i C08-003A/B

Parametar	C08-002A/B	C08-003A/B
	Ekulizumab N = 17	Ekulizumab N = 20
Vrijeme od prve dijagnoze do probira, u mjesecima, medijan (min, maks)	10 (0,26; 236)	48 (0,66; 286)
Vrijeme od aktualne kliničke manifestacije TMA do probira, u mjesecima, medijan (min, maks)	< 1 (< 1; 4)	9 (1; 45)
Broj PE/PI terapija zbog aktualne kliničke manifestacije TMA, medijan (min, maks)	17 (2; 37)	62 (20; 230)
Broj PE/PI terapija u 7 dana prije prve doze ekulizumaba, medijan (min, maks)	6 (0; 7)	2 (1; 3)
Broj trombocita na početku ispitivanja ($\times 10^9/l$), srednja vrijednost (SD)	109 (32)	228 (78)
LDH na početku ispitivanja (U/l), srednja vrijednost (SD)	323 (138)	223 (70)
Bolesnici bez utvrđene mutacije, n (%)	4 (24)	6 (30)

Bolesnici s aHUS-om u ispitivanju C08-002A/B primali su ekulizumab tijekom najmanje 26 tjedana. Nakon završetka početnog razdoblja liječenja od 26 tjedana, većina je bolesnika nastavila primati

ekulizumab tako što su bili uključeni u produžetak ispitivanja. U ispitivanju aHUS-a C08-002A/B medijan trajanja terapije ekulizumabom iznosio je približno 100 tjedana (raspon: 2 tjedna do 145 tjedana).

Nakon početka liječenja ekulizumabom, opaženo je smanjenje aktivnosti terminalnih komponenti komplementa i povećanje broja trombocita u odnosu na početnu vrijednost. Smanjenje aktivnosti terminalnih komponenti komplementa opaženo je u svih bolesnika nakon početka liječenja ekulizumabom. U tablici 6 sažeti su svi rezultati ispitivanja djelotvornosti kod atipičnog hemolitičko-uremijskog sindroma u ispitivanju C08-002A/B. U 2 godine liječenja sve stope mjera ishoda djelotvornosti poboljšale su se ili održale. Svi ispitanici koji su odgovorili na liječenje, održali su potpuni TMA odgovor. Kada se liječenje nastavilo dulje od 26 tjedana, dva dodatna bolesnika postigla su i održala potpuni TMA odgovor zbog normalizacije LDH (1 bolesnik) i smanjenja kreatinina u serumu (2 bolesnika).

Za vrijeme terapije ekulizumabom poboljšala se i održala funkcija bubrega mjerena prema eGFR. Četiri od pet bolesnika kojima je bila potrebna dijaliza u vrijeme uključivanja u ispitivanje mogli su prekinuti dijalizu za vrijeme liječenja ekulizumabom, a jednom je bolesniku trebalo novo liječenje dijalizom. Bolesnici su primijetili i poboljšanje kvalitete života (QoL) povezane sa zdravljem.

U ispitivanju aHUS-a C08-002A/B, terapijski odgovor na ekulizumab u bolesnika s utvrđenim mutacijama gena koji kodiraju regulatorne proteine komplementa bio je sličan odgovoru bolesnika bez tih mutacija.

Bolesnici s aHUS-om u ispitivanju C08-003A/B primali su ekulizumab najmanje 26 tjedana. Nakon završetka početnog razdoblja liječenja od 26 tjedana, većina je bolesnika nastavila primati ekulizumab tako što su bili uključeni u produžetak ispitivanja. U ispitivanju aHUS-a C08-003A/B, medijan trajanja terapije ekulizumabom iznosio je približno 114 tjedana (raspon: 26 do 129 tjedana). U tablici 6 sažeti su rezultati ispitivanja djelotvornosti kod aHUS-a u ispitivanju C08-003A/B. U ispitivanju aHUS-a C08-003A/B, terapijski odgovor na ekulizumab u bolesnika s utvrđenim mutacijama gena koji kodiraju regulatorne proteine komplementa bio je sličan odgovoru bolesnika bez tih mutacija. Smanjenje aktivnosti terminalnih komponenti komplementa bilo je opaženo u svih bolesnika nakon početka liječenja ekulizumabom. U 2 godine liječenja sve stope mjera ishoda djelotvornosti poboljšale su se ili održale. Svi ispitanici koji su odgovorili na liječenje, održali su potpuni TMA odgovor. Kada se liječenje nastavilo dulje od 26 tjedana, šest dodatnih bolesnika postiglo je i održalo potpuni TMA odgovor zbog smanjenja razine kreatinina u serumu. Niti jednom bolesniku nije bilo potrebno novo liječenje dijalizom uz ekulizumab. Za vrijeme terapije ekulizumabom poboljšala se funkcija bubrega mjerena prema medijanu vrijednosti eGFR.

Tablica 6: Ishodi u pogledu djelotvornosti u prospektivnim ispitivanjima aHUS-a C08-002A/B i C08-003A/B

	C08-002A/B N = 17		C08-003A/B N = 20	
	U 26. tjednu	U 2. godini ¹	U 26. tjednu	U 2. godini ¹
Normalizacija broja trombocita Svi bolesnici, n (%) (95 % CI) Bolesnici s abnormalnim početnim vrijednostima, n/n (%)	14 (82) (57-96) 13/15 (87)	15 (88) (64-99) 13/15 (87)	18 (90) (68-99) 1/3 (33)	18 (90) (68-99) 1/3 (33)
Stanje bez TMA događaja, n (%) (95 % CI)	15 (88) (64-99)	15 (88) (64-99)	16 (80) (56-94)	19 (95) (75-99)
Stopa intervencija zbog TMA Dnevna stopa prije ekulizumaba, medijan (min, maks) Dnevna stopa tijekom ekulizumaba, medijan (min, maks)	0,88 (0,04; 1,59) 0 (0; 0,31)	0,88 (0,04; 1,59) 0 (0; 0,31)	0,23 (0,05; 1,09) 0	0,23 (0,05; 1,09) 0
<i>P</i> -vrijednost	<i>P</i> < 0,0001	<i>P</i> < 0,0001	<i>P</i> < 0,0001	<i>P</i> < 0,0001

	C08-002A/B N = 17		C08-003A/B N = 20	
	U 26. tjednu	U 2. godini ¹	U 26. tjednu	U 2. godini ¹
KBB poboljšanje za ≥ 1 stupnja, n (%) (95 % CI)	10 (59) (33-82)	12 (71) (44-90)	7 (35) (15-59)	12 (60) (36-81)
Promjena eGFR u ml/min/1,73 m ² : medijan (raspon)	20 (-1; 98)	28 (3; 82)	5 (-1; 20)	11 (-42; 30)
eGFR poboljšanje ≥ 15 ml/min/1,73 m ² , n (%) (95 % CI)	8 (47) (23-72)	10 (59) (33-82)	1 (5) (0-25)	8 (40) (19-64)
Promjena Hgb >20 g/l, n (%) (95 % CI)	11 (65) (38-86) ²	13 (76) (50-93)	9 (45) (23-68) ³	13 (65) (41-85)
Hematološka normalizacija, n (%) (95 % CI)	13 (76) (50-93)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Potpuni TMA odgovor, n (%) (95 % CI)	11(65) (38-86)	13(76) (50-93)	5 (25) (9-49)	11(55) (32-77)

¹ Pri zaključnom datumu podataka (20. travnja 2012.)

² Ispitivanje C08-002: 3 bolesnika primila su sredstvo koje stimulira eritropoezu, čija je primjena obustavljena nakon početka ekulizumaba.

³ Ispitivanje C08-003: 8 bolesnika primilo je sredstvo koje stimulira eritropoezu, čija je primjena obustavljena u njih 3 za vrijeme terapije ekulizumabom.

Ispitivanje aHUS-a C10-004 uključilo je 41 bolesnika koji je pokazivao znakove trombotične mikroangiopatije (TMA). Da bi bili prikladni za uključivanje, bolesnici su morali imati broj trombocita manji od donje granice normalnog raspona (LLN), dokazanu hemolizu kao što je povišenje LDH u serumu te kreatinin u serumu iznad gornje granice normale, bez potrebe za kroničnom dijalizom. Medijan dobi bolesnika iznosio je 35 godina (raspon: od 18 do 80 godina). Svi bolesnici uključeni u ispitivanje aHUS-a C10-004 imali su razinu ADAMTS-13 iznad 5 %. Pedeset i jedan posto bolesnika imao je utvrđenu mutaciju čimbenika regulacije komplementa ili autoprotutijela. Ukupno 35 bolesnika primilo je PE/PI prije ekulizumaba. U tablici 7 sažeto su prikazane ključne početne kliničke karakteristike i one s obzirom na bolest, u bolesnika uključenih u ispitivanje aHUS-a C10-004.

Tablica 7: Karakteristike bolesnika uključenih u ispitivanje aHUS-a C10-004 na početku ispitivanja

Parametar	Ispitivanje aHUS-a C10-004 N = 41
Vrijeme od postavljanja dijagnoze aHUS-a do prve doze ispitivanog lijeka (mjeseci), medijan (min, maks)	0,79 (0,03; 311)
Vrijeme od postojeće kliničke manifestacije TMA do prve doze ispitivanog lijeka (mjeseci), medijan (min, maks)	0,52 (0,03; 19)
Broj trombocita na početku ($\times 10^9/l$), medijan (min, maks)	125 (16; 332)
LDH na početku (U/l), medijan (min, maks)	375 (131; 3318)
eGFR na početku (ml/min/1,73 m ²), medijan (min, maks)	10 (6; 53)

Bolesnici u ispitivanju aHUS-a C10-004 primali su ekulizumab najmanje 26 tjedana. Nakon završetka početnog razdoblja liječenja od 26 tjedana, većina bolesnika odlučila je nastaviti kroničnim doziranjem.

Smanjenje aktivnosti terminalnih komponenti komplementa te povećanje broja trombocita u odnosu na početnu vrijednost, opaženo je nakon započete primjene ekulizumaba. Ekulizumab je smanjio znakove aktivnosti TMA posredovane komplementom, što je vidljivo iz porasta prosječne vrijednosti

($\pm$ SD) broja trombocita od početne do 26. tjedna. U ispitivanju aHUS-a C10-004, prosječna vrijednost broja trombocita povećala se od $119 \pm 66 \times 10^9/l$ na početku, do $200 \pm 84 \times 10^9/l$ za jedan tjedan; ovaj učinak održao se kroz 26 tjedana (prosječna vrijednost ($\pm$ SD) broja trombocita u 26. tjednu: $252 \pm 70 \times 10^9/l$). Funkcija bubrega, mjerena prema vrijednosti eGFR, poboljšala se tijekom terapije ekulizumabom. Od 24 bolesnika kojima je bila potrebna dijaliza na početku ispitivanja, njih 20 moglo je prekinuti dijalizu za vrijeme liječenja ekulizumabom. Tablica 8 prikazuje sažete rezultate djelotvornosti u ispitivanju aHUS-a C10-004.

Tablica 8: Ishodi u pogledu djelotvornosti u prospektivnom ispitivanju aHUS-a C10-004

Parametar djelotvornosti	Ispitivanje aHUS-a C10-004 (N = 41) u 26. tjednu
Promjena u broju trombocita do 26. tjedna ($10^9/l$)	111 (-122; 362)
Hematološka normalizacija, n (%)	36 (88)
Medijan trajanja hematološke normalizacije, tjedni (raspon) ¹	46 (10; 74)
Potpuni odgovor TMA, n (%)	23 (56)
Medijan trajanja potpunog odgovora TMA, tjedni (raspon) ¹	42 (6; 74)
Status bez događaja TMA, n (%)	37 (90)
95 % CI	77; 97
Dnevna stopa intervencija TMA, medijan (raspon) prije ekulizumaba za vrijeme liječenja ekulizumabom	0,63 (0; 1,38) 0 (0; 0,58)

¹ Do zaključnog datuma podataka (4. rujna 2012.), s medijanom trajanja terapije ekulizumabom od 50 tjedana (raspon: od 13 tjedana do 86 tjedana).

Dugotrajnije liječenje ekulizumabom (medijan od 52 tjedna s rasponom od 15 do 126 tjedana) bilo je povezano s povećanom stopom klinički značajnih poboljšanja u odraslih bolesnika s aHUS-om. Kada je liječenje ekulizumabom nastavljeno više od 26 tjedana, tri dodatna bolesnika (63 % od ukupnog broja bolesnika) postiglo je potpuni TMA odgovor, a 4 dodatna bolesnika (98 % od ukupnog broja bolesnika) postiglo je hematološku normalizaciju. U posljednjoj procjeni, 25 od 41 bolesnika (61 %) postiglo je poboljšanje u vrijednosti eGFR od $\geq 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ u odnosu na početnu vrijednost.

Pedijatrijska populacija

Paroksizmalna noćna hemoglobinurija

U ispitivanju PNH-a M07-005 ekulizumab je primalo ukupno 7 pedijatrijskih bolesnika s medijanom težine 57,2 kg (raspon od 48,6 do 69,8 kg), dobi od 11 do 17 godina (medijan dobi 15,6 godina).

Liječenje ekulizumabom u predloženom režimu doziranja u pedijatrijske populacije bilo je povezano sa smanjenjem intravaskularne hemolize procijenjene prema izmjerenoj razini serumskog LDH-a. Liječenje je kao rezultat imalo i izrazito smanjenje ili eliminaciju transfuzija krvi i pokazivalo je trend prema sveukupnom poboljšanju opće funkcije. Djelotvornost terapije ekulizumabom u pedijatrijskih bolesnika s PNH-om čini se sukladna onoj opaženoj u odraslih bolesnika s PNH-om uključenih u ključna ispitivanja PNH-a (C04-001 i C04-002) (vidjeti tablice 3 i 9).

Tablica 9. Ishodi djelotvornosti u pedijatrijskom ispitivanju PNH-a M07-005

	Srednja vrijednost (SD)	P-vrijednost	
		Wilcoxonov test rangiranih predznaka	Parni t-test
Promjena vrijednosti LDH-a (U/l) do 12. tjedna od početne vrijednosti	-771 (914)	0,0156	0,0336

	Srednja vrijednost (SD)	P-vrijednost	
		Wilcoxonov test rangiranih predznaka	Parni t-test
LDH AUC (U/l × dan)	-60 634 (72 916)	0,0156	0,0350
Promjena slobodnog hemoglobina u plazmi (mg/dl) do 12. tjedna od početne vrijednosti	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
Promjena broja eritrocitnih klonalnih stanica tipa III (postotak aberantnih stanica) od početne vrijednosti	1,80 (358,1)		
Promjena u rezultatima generičkog upitnika za mjerenje kvalitete života <i>PedsQL™ 4.0 generic core scale</i> do 12. tjedna od početnih (bolesnici)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
Promjena u rezultatima generičkog upitnika za mjerenje kvalitete života <i>PedsQL™ 4.0 generic core scale</i> do 12. tjedna od početnih (roditelji)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Promjena u rezultatima višedimenzionalnog upitnika za mjerenje umora <i>PedsQL™ multidimensional fatigue</i> do 12. tjedna od početnih (bolesnici)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Promjena u rezultatima višedimenzionalnog upitnika za mjerenje umora <i>PedsQL™ multidimensional fatigue</i> do 12. tjedna od početnih (roditelji)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

Atipični hemolitičko-uremijski sindrom

U ispitivanju aHUS-a C09-001r ukupno je 15 pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 2 mjeseca do 12 godina) primalo ekuizumab. U 47 % bolesnika utvrđena je mutacija gena koji kodiraju čimbenika regulacije komplementa ili autoprotutijela. Medijan vremena od dijagnoze aHUS-a do prve doze ekulizumaba iznosio je 14 mjeseci (raspon < 1, 110 mjeseci). Medijan vremena od postojeće manifestacije trombotične mikroangiopatije do prve doze ekulizumaba iznosio je jedan mjesec (raspon, < 1 do 16 mjeseci). Medijan trajanja terapije ekulizumabom iznosio je 16 tjedana (raspon od 4 do 70 tjedana) u djece dobi < 2 godine (n = 5), i 31 tjedan (raspon od 19 do 63 tjedna) u djece u dobi od 2 do < 12 godina (n = 10).

Rezultati djelotvornosti u pedijatrijskih bolesnika općenito su bili sukladni onima primijećenima u bolesnika uključenih u ključna ispitivanja aHUS-a C08-002 i C08-003 (tablica 6). Niti jedan pedijatrijski bolesnik nije trebao novo liječenje dijalizom tijekom liječenja ekulizumabom.

Tablica 10: Rezultati ispitivanja djelotvornosti u pedijatrijskih bolesnika uključenih u ispitivanje aHUS-a C09-001r

Parametar djelotvornosti	< 2 godine (n = 5)	od 2 do < 12 godina (n = 10)	< 12 godina (n = 15)
Bolesnici s normalizacijom broja trombocita, n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Potpuni TMA odgovor, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)

Parametar djelotvornosti	< 2 godine (n = 5)	od 2 do < 12 godina (n = 10)	< 12 godina (n = 15)
Dnevna stopa intervencija zbog TMA, medijan (raspon) prije ekulizumaba za vrijeme liječenja ekulizumabom	1 (0; 2) < 1 (0; < 1)	< 1 (0,07; 1,46) 0 (0; < 1)	< 1 (0; 2) 0 (0; < 1)
Bolesnici s poboljšanjem eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m ² , n (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

U pedijatrijskih bolesnika s kraćim trajanjem postojeće klinički teške manifestacije trombotične mikroangiopatije (TMA) prije ekulizumaba, uz liječenje ekulizumabom TMA je bila pod kontrolom i poboljšala se funkcija bubrega (tablica 10).

U pedijatrijskih bolesnika s duljim trajanjem postojeće klinički teške manifestacije TMA prije ekulizumaba, TMA je bila pod kontrolom uz liječenje ekulizumabom. Međutim, funkcija bubrega nije se mijenjala zbog ireverzibilnog oštećenja bubrega (tablica 11).

Tablica 11: Ishodi djelotvornosti u pedijatrijskih bolesnika u ispitivanju C09-001r prema trajanju postojeće klinički teške manifestacije trombotične mikroangiopatije (TMA)

	Trajanje sadašnje teške kliničke manifestacije TMA	
	< 2 mjeseca N = 10 (%)	> 2 mjeseca N = 5 (%)
Normalizacija broja trombocita	9 (90)	5 (100)
Stanje bez TMA incidenta	8 (80)	3 (60)
Potpuni TMA odgovor	7 (70)	0
Poboljšanje eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m ²	7 (70)	0*

*U jednog je bolesnika nastupilo poboljšanje eGFR nakon presađivanja bubrega.

U ispitivanju aHUS-a C10-003, ekulizumab su primila ukupno 22 pedijatrijska i adolescentna bolesnika (u dobi od 5 mjeseci do 17 godina).

Bolesnici uključeni u ispitivanje C10-003 morali su imati broj trombocita manji od donje granice normalnog raspona (LLN), dokazanu hemolizu kao što je povišenje LDH u serumu iznad gornje granice normale te kreatinin u serumu ≥ 97 percentila za dob, bez potrebe za kroničnom dijalizom. Medijan dobi bolesnika iznosio je 6,5 godina (raspon: od 5 mjeseci do 17 godina). Bolesnici uključeni u ispitivanje aHUS-a C10-003 imali su razinu ADAMTS-13 iznad 5 %. U 50 % bolesnika utvrđena je mutacija gena čimbenika regulacije komplementa ili autoprotutijela. Ukupno 10 bolesnika primilo je PE/PI prije ekulizumaba. U tablici 12 sažeto su prikazane ključne početne kliničke karakteristike, i one s obzirom na bolest, u bolesnika uključenih u ispitivanje aHUS-a C10-003.

Tablica 12: Karakteristike pedijatrijskih i adolescentnih bolesnika uključenih u ispitivanje aHUS-a C10-003 na početku ispitivanja

Parametar	Od 1 mjeseca do < 12 godina (N = 18)	Svi bolesnici (N = 22)
Vrijeme od postavljanja dijagnoze aHUS-a do prve doze ispitivanog lijeka (mjeseci), medijan (min, maks)	0,51 (0,03; 58)	0,56 (0,03; 191)

Parametar	Od 1 mjeseca do < 12 godina (N = 18)	Svi bolesnici (N = 22)
Vrijeme od postojeće kliničke manifestacije TMA do prve doze ispitivanog lijeka (mjeseci), medijan (min, maks)	0,23 (0,03; 4)	0,20 (0,03; 4)
Broj trombocita na početku ($\times 10^9/l$), medijan (min, maks)	110 (19; 146)	91 (19; 146)
LDH na početku (U/l), medijan (min, maks)	1510 (282; 7164)	1244 (282; 7164)
eGFR na početku (ml/min/1,73 m ²), medijan (min, maks)	22 (10; 105)	22 (10; 105)

Bolesnici u ispitivanju aHUS-a C10-003 primali su ekulizumab najmanje 26 tjedana. Nakon završetka početnog razdoblja liječenja od 26 tjedana, većina bolesnika odlučila je nastaviti kronično doziranje. Smanjenje aktivnosti terminalnih komponenti komplementa opaženo je nakon započete primjene ekulizumaba u svih bolesnika. Ekulizumab je smanjio znakove aktivnosti TMA posredovane komplementom, što je vidljivo iz porasta prosječne vrijednosti broja trombocita od početne do 26. tjedna. Prosječna vrijednost ($\pm$ SD) broja trombocita povećala se od $88 \pm 42 \times 10^9/l$ na početku, do $281 \pm 123 \times 10^9/l$ za jedan tjedan; ovaj učinak održao se kroz 26 tjedana (prosječna vrijednost ($\pm$ SD) broja trombocita u 26. tjednu: $293 \pm 106 \times 10^9/l$). Funkcija bubrega, mjerena prema eGFR, poboljšala se tijekom terapije ekulizumabom. Od 11 bolesnika kojima je bila potrebna dijaliza na početku, njih 9 više nije trebalo dijalizu nakon 15. dana liječenja ekulizumabom. Odgovori su bili slični za sve dobne skupine od 5 mjeseci do 17 godina. U ispitivanju aHUS-a C10-003, odgovori na ekulizumab bili su slični i u bolesnika kojima su utvrđene i u onih kojima nisu utvrđene mutacije gena koji kodiraju proteine regulacije komplementa ili autoprotutijela na faktor H.

Tablica 13 prikazuje sažete rezultate djelotvornosti u ispitivanju aHUS-a C10-003.

Tablica 13: Ishodi djelotvornosti za prospektivno ispitivanje aHUS-a C10-003

Parametar djelotvornosti	1 mjesec do < 12 godina (N = 18) u 26. tjednu	Svi bolesnici (N = 22) u 26. tjednu
Potpuna hematološka normalizacija, n (%)	14 (78)	18 (82)
Medijan trajanja potpune hematološke normalizacije, tjedni (raspon) ¹	35 (13; 78)	35 (13; 78)
Potpuni TMA odgovor, n (%)	11 (61)	14 (64)
Medijan trajanja potpunog TMA odgovora, tjedni (raspon) ¹	40 (13; 78)	37 (13; 78)
Status bez TMA događaja, n (%)	17 (94)	21 (96)
95 % CI	NP	77; 99
Dnevna stopa intervencija zbog TMA, medijan (raspon)		0,4 (0; 1,7)
Prije liječenja ekulizumabom, medijan	NP	0 (0; 1,01)
Za vrijeme liječenja ekulizumabom, medijan	NP	
Poboljšanje eGFR ≥ 15 ml/min/1,73•m ² , n (%)	16 (89)	19 (86)
Promjena eGFR (≥ 15 ml/min/1,73•m ²) u 26 tjedana, medijan (raspon)	64 (0; 146)	58 (0; 146)
KBB poboljšanje za ≥ 1 stupnja, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
Status bez PE/PI događaja, n (%)	16 (89)	20 (91)
Status bez nove dijalize, n (%)	18 (100)	22 (100)
95 % CI	NP	85; 100

¹ pri zaključnom datumu (12. listopada 2012.) s medijanom trajanja terapije ekulizumabom od 44 tjedna (raspon: od 1 doze do 88 tjedana)

Dugotrajnije liječenje ekulizumabom (medijan od 55 tjedana s rasponom od 1 dana do 107 tjedana) bilo je povezano s povećanom stopom klinički značajnih poboljšanja u pedijatrijskih i adolescentnih bolesnika s aHUS-om. Kada je liječenje ekulizumabom nastavljeno više od 26 tjedana, jedan dodatni bolesnik (68 % bolesnika ukupno) postigao je potpuni TMA odgovor, a 2 dodatna bolesnika (91 % bolesnika ukupno) postigla su hematološku normalizaciju. U posljednjoj procjeni, 19 od 22 bolesnika (86 %) postiglo je poboljšanje u vrijednosti eGFR od ≥ 15 ml/min/1,73 m² u odnosu na početnu vrijednost. Nijednom bolesniku nije bila potrebna nova dijaliza uz ekulizumab.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika i metabolizam djelatne tvari

Biotransformacija

Humana protutijela se nakon endocitoze razgrađuju u stanicama retikuloendotelnog sustava. Ekulizumab sadrži samo prirodne aminokiseline i nema poznatih djelatnih metabolita. Humana protutijela pretežno kataboliziraju lizosomni enzimi do malih peptida i aminokiselina.

Eliminacija

Nisu provedena posebna ispitivanja da bi se procijenili jetreni, bubrežni, plućni ili gastrointestinalni putevi izlučivanja/eliminacije ekulizumaba. Protutijela se ne izlučuju putem zdravih bubrega i isključena su iz filtracije zbog svoje veličine.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

U 40 bolesnika s PNH-om, korišten je model s jednim odjeljkom za procjenu farmakokinetičkih parametara nakon višestrukih doza. Prosječni klirens bio je $0,31 \pm 0,12$ ml/h/kg, prosječni volumen raspodjele iznosio je $110,3 \pm 17,9$ ml/kg, a prosječni poluvijek eliminacije bio je $11,3 \pm 3,4$ dana. Stanje dinamičke ravnoteže postignuto je za 4 tjedna uz režim doziranja za odrasle s PNH-om.

U bolesnika s PNH-om farmakodinamička aktivnost izravno korelira s koncentracijama ekulizumaba u serumu i održavanje najnižih razina iznad ≥ 35 mikrograma/ml rezultira u biti potpunom blokadom hemolitičke aktivnosti u većine bolesnika s PNH-om.

Druga populacijska farmakokinetička analiza sa standardnim modelom jednog odjeljka provela se pomoću farmakokinetičkih podataka za višestruke doze prikupljenima u 37 bolesnika s aHUS-om koji su primali preporučeni režim ekulizumaba u ispitivanjima C08-002A/B i C08-003A/B. U tom modelu je klirens ekulizumaba u tipičnog bolesnika s aHUS-om tjelesne težine 70 kg bio 0,0139 l/h, a volumen raspodjele bio je 5,6 l. Poluvijek eliminacije iznosio je 297 sati (približno 12,4 dana).

Model druge populacijske farmakokinetičke analize primijenjen je na podatke farmakokinetičke analize za višestruke doze u 22 pedijatrijska bolesnika s aHUS-om koji su u ispitivanju aHUS-a C10-003 primali preporučeni režim liječenja ekulizumaba. Klirens i volumen distribucije za ekulizumab ovise o težini, što u pedijatrijskih bolesnika stvara temelj za dozni režim prema kategorijama težine (vidjeti dio 4.2). Vrijednosti klirensa ekulizumaba u pedijatrijskih bolesnika s aHUS-om bile su 10,4 pri tjelesnoj težini od 70 kg, 5,3 pri težini od 30 kg, i 2,2 ml/h pri težini od 10 kg, dok su odgovarajuće vrijednosti za volumen distribucije iznosile 5,23, 2,76 i 1,21 l. Poluvijek eliminacije ostao je gotovo nepromijenjen unutar raspona od 349 do 378 sati (približno 14,5 do 15,8 dana).

Klirens i poluvijek ekulizumaba također su se ocjenjivali tijekom intervencija izmjene plazme. Izmjena plazme rezultirala je sniženjem koncentracije ekulizumaba za približno 50 % nakon 1 sata intervencije, a poluvijek eliminacije ekulizumaba bio je smanjen na 52,4 sata. Preporučuje se dodatno doziranje ekulizumaba kad se primjenjuje u bolesnika s aHUS-om koji primaju infuzije plazme ili izmjenu plazme (vidjeti dio 4.2).

U svih je bolesnika s aHUS-om liječenih ekulizumabom, kad se lijek primjenjivao u skladu s preporukama, nastupilo brzo i trajno smanjenje aktivnosti terminalnih komponenti komplementa. U bolesnika s aHUS-om farmakodinamička aktivnost izravno korelira s koncentracijama ekulizumaba u serumu i održavanje najnižih razina na približno 50 - 100 mikrograma/ml rezultira u biti potpunom blokadom aktivnosti terminalnih komponenti komplementa u svih bolesnika s aHUS-om.

Farmakokinetički parametri u populacijama bolesnika s PNH-om i aHUS-om bili su međusobno slični.

Farmakodinamička aktivnost mjerena koncentracijama slobodnog C5 od $< 0,5$ mikrograma/ml korelira s gotovo potpunom blokadom aktivnosti terminalnih komponenti komplementa u bolesnika s PNH-om i aHUS-om.

Posebne populacije

Nisu provedena ispitivanja isključivo radi procjene farmakokinetike ekulizumaba u posebnih populacija bolesnika razgraničenih po spolu, rasi, dobi (gerijatrijski bolesnici) ili prisutnosti oštećenja funkcije bubrega ili jetre.

Populacijska farmakokinetička analiza provedena na podacima prikupljenim u ispitivanjima ekulizumaba pokazala je da spol, rasna pripadnost, dob (gerijatrijski bolesnici) ili prisutnost oštećenja funkcije bubrega ili jetre ne utječu na farmakokinetiku ekulizumaba.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika ekulizumaba procijenjena je u ispitivanju M07-005 u pedijatrijskih bolesnika s PNH-om (u dobi od 11 do manje od 18 godina) i u ispitivanjima C08-002, C08-003, C09-001r i C10-003 u pedijatrijskih bolesnika s aHUS-om (u dobi od 2 mjeseca do manje od 18 godina). Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da je za PNH, aHUS tjelesna težina značajna kovarijanta zbog čega se u pedijatrijskih bolesnika doziranje provodilo na temelju tjelesne težine.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Specifičnost ekulizumaba za C5 u ljudskom serumu procijenjena je u dva *in vitro* ispitivanja.

Križna reaktivnost ekulizumaba na tkivo ocijenjena je procjenom vezanja za panel s 38 humanih tkiva. Ekspresija C5 na ljudskim tkivima na panelu pregledanom u tom ispitivanju sukladna je objavljenim radovima o ekspresiji C5, jer je C5 nađen u glatkom mišićju, poprečnoprugastom mišićju i epitelu proksimalnih tubula bubrega. Nije primijećena neočekivana tkivna križna reaktivnost.

Nisu provedena ispitivanja utjecaja ekulizumaba na reprodukciju u životinja zbog nepostojanja farmakološke aktivnosti u drugih vrsta osim ljudi.

U ispitivanju toksičnosti u trajanju od 26 tjedana provedenom u miševa sa zamjenskim protutijelom na mišji C5, liječenje nije utjecalo niti na jedan od ispitivanih parametara toksičnosti. Hemolitička aktivnost tijekom trajanja ispitivanja bila je učinkovito blokirana i u ženki i u mužjaka miša.

Nisu primijećeni jasni učinci povezani s liječenjem niti nuspojave u ispitivanjima reproduksijske toksičnosti na miševima pomoću zamjenskog inhibicijskog protutijela na terminalne komponente komplementa, koje je upotrijebljeno za procjenu sigurnosti blokade C5 za reprodukciju. Ta su ispitivanja uključila procjenu plodnosti i ranog embrionalnog razvoja, razvojne toksičnosti i prenatalnog i postnatalnog razvoja.

Kad je majka bila izložena protutijelu tijekom organogeneze, primijećena su dva slučaja retinalne displazije i jedan slučaj umbilikalne hernije u 230 potomaka majki izloženih višim dozama protutijela (približno 4 puta većima od maksimalne preporučene doze ekulizumaba u ljudi, na temelju usporedbe tjelesne težine); međutim, izloženost nije povećala gubitak fetusa ili neonatalnu smrtnost.

Nisu provedena ispitivanja na životinjama kako bi se procijenio genotoksični i kancerogeni potencijal ekulizumaba.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

acetatna kiselina
natrijev hidroksid
dinatrijev edetat (EDTA)
sorbitol (E420)
polisorbat 80 (E433)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Nakon razrjeđivanja, kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni dokazana je za sljedeće:

- Vrećice za infuziju od poli(olefina): 14 dana na temperaturi od 2 °C do 8 °C nakon čega najviše 48 sati na temperaturi od 2 °C do 8 °C ili na sobnoj temperaturi
- Vrećice za infuziju od PVC-a: 48 sati na temperaturi od 2 °C do 8 °C ili na sobnoj temperaturi

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja u primjeni i uvjeti prije primjene odgovornost su korisnika i obično ne bi smjeli biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim kada se razrjeđivanje provodi u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Bočice lijeka BEKEMV u originalnom pakiranju mogu se izvaditi iz hladnjaka **samo jednokratno na najviše 7 dana**. Na kraju tog razdoblja lijek se može vratiti u hladnjak.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica (staklo tipa I) s čepom od elastomera i aluminijskim zatvaračem s *flip-off* kapicom.
Veličina pakiranja od jedne bočice.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prije primjene otopinu lijeka BEKEMV treba vizualno pregledati da ne sadrži čestice i da nije promijenila boju.

Upute

Razrjeđivanje treba provesti u skladu s pravilima dobre prakse, osobito s obzirom na asepsu.

Izvućite ukupnu količinu lijeka BEKEMV iz boćice (boćica) pomoću sterilne igle.

Prenesite preporučenu dozu u infuzijsku vrećicu.

Razrijedite BEKEMV do konaćne koncentracije od 5 mg/ml dodavanjem u infuzijsku vrećicu 0,9 %-tne otopine natrijeva klorida za injekciju (9 mg/ml), 0,45 %-tne otopine natrijeva klorida za injekciju (4,5 mg/ml) ili 5 %-tne otopine glukoze u vodi, kao otapala.

Konaćni volumen razrijeđene otopine od 5 mg/ml iznosi 60 ml za doze od 300 mg, 120 ml za doze od 600 mg i 180 ml za doze od 900 mg i 240 ml za doze od 1 200 mg. Otopina mora biti bistra i bezbojna.

Lagano protresite infuzijsku vrećicu koja sadrži razrijeđenu otopinu kako biste bili sigurni da se lijek dobro pomiješao s otapalom.

Razrijeđenu otopinu prije primjene treba pustiti da se ugrije na sobnu temperaturu izlaganjem temperaturi okoline.

Sav neiskorišteni lijek preostao u boćici bacite.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Amgen Technology (Ireland) UC
Pottery Road, Dun Laoghaire
Co. Dublin,
A96 F2A8 Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1727/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. travnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

Amgen Singapore Manufacturing
1 Tuas View Drive
Singapore 637026

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Amgen Technology (Ireland) UC
Pottery Road, Dun Laoghaire
Co. Dublin,
A96 F2A8 Irska

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi k značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Dodatne mjere minimizacije rizika

Nositelj odobrenja detaljno će dogovoriti kontrolirani sustav distribucije lijeka i edukacijske materijale, uključujući i karticu za bolesnika sa sigurnosnim podacima, sa svim nacionalnim nadležnim tijelima i taj će program morati provesti na nacionalnoj razini kako bi osigurao sljedeće:

1. da svi zdravstveni radnici koji bi mogli propisivati ekulizumab dobiju odgovarajući edukacijski materijal
2. da svi bolesnici koji se liječe ekulizumabom dobiju karticu za bolesnika sa sigurnosnim podacima
3. da će se lijek moći distribuirati samo nakon pismene potvrde da je bolesnik primio ili da će primiti meningokokno cjepivo i/ili antibiotsku profilaksu
4. da se liječnicima koji propisuju lijek šalju podsjetnici za cijepljenje.

Edukacijski materijal treba dogovoriti s nacionalnim nadležnim tijelom, a mora sadržavati sljedeće:

- sažetak opisa svojstava lijeka
- upute liječnicima za propisivanje lijeka
- uputu o lijeku
- brošure s informacijama za bolesnika/roditelje
- karticu za bolesnika sa sigurnosnim podacima.

Upute liječnicima za propisivanje lijeka trebaju se odnositi na pojedinu indikaciju i sadržavati sljedeće ključne poruke:

- Liječenje ekulizumabom povećava rizik od teške infekcije i sepse, osobito onih koje uzrokuju *Neisseria meningitidis* i druge bakterije roda *Neisseria*, uključujući diseminiranu gonoreju.
- Svi bolesnici moraju biti pod nadzorom zbog znakova meningokokne infekcije.
- Bolesnici trebaju biti cijepljeni protiv bakterije *Neisseria meningitidis* dva tjedna prije primanja ekulizumaba i/ili primiti antibiotsku profilaksu.
- Djeca moraju biti cijepljena protiv pneumokoka i bakterije *Haemophilus influenzae* prije liječenja ekulizumabom.
- Za bolesnike liječene ekulizumabom postoji značajan rizik od infekcije plijesnima iz roda *Aspergillus*. Zdravstvenim radnicima treba savjetovati da provjere postoje li čimbenici rizika i znakovi i simptomi infekcije plijesnima iz roda *Aspergillus*. Potrebno je dati praktičan savjet kako bi se umanjio taj rizik.
- Rizik od reakcija na infuziju uključujući anafilaksiju i savjet o nadzoru bolesnika nakon infuzije.
- Rizik od razvoja protutijela na ekulizumab.
- Rizik od ozbiljne hemolize nakon prekida ekulizumaba i odgođene primjene, kriteriji za to, neophodan nadzor nakon liječenja i predloženo liječenje (samo za paroksizmalnu noćnu hemoglobinuriju).
- Rizik od teških komplikacija trombotične mikroangiopatije nakon prekida ekulizumaba i odgađanja primjene, znakovi, simptomi, nadzor i liječenje (samo atipični hemolitičko-uremijski sindrom).
- Upozorenje o sadržaju sorbitola i rizicima za bolesnike s nasljednim nepodnošenjem fruktoze kada su intravenski izloženi sorbitolu.
- Kontraindikacije za lijek BEKEMV u bolesnika s nasljednim nepodnošenjem fruktoze (bez obzira na dob) i u djece mlađe od 2 godine kojima još nije dijagnosticirano nasljedno nepodnošenje fruktoze.
- Potreba da se bolesnicima/njegovateljima objasni i da se osigura da razumiju:
 - rizike liječenja ekulizumabom
 - znakove i simptome sepse/teške infekcije i što poduzeti
 - upute za bolesnike/njegovatelje i sadržaj tih uputa
 - potrebu da bolesnik sa sobom nosi karticu za bolesnika sa sigurnosnim podacima i da obavijesti svakog zdravstvenog radnika da prima terapiju ekulizumabom

- zahtjev da budu cijepljeni/da uzimaju antibiotsku profilaksu
- rizike od ozbiljnih poremećaja metabolizma zbog liječenja lijekom BEKEMV ako bolesnik također ima nasljedno nepodnošenje fruktoze.

Upute za bolesnike/roditelje trebaju se odnositi na pojedinu indikaciju i sadržavati sljedeće ključne poruke:

- Liječenje ekulizumabom povećava rizik od teške infekcije, osobito one koju uzrokuju *Neisseria meningitidis* i druge bakterije roda *Neisseria*, uključujući diseminiranu gonoreju.
- Znakovi i simptomi teške infekcije i potreba da se dobije hitna liječnička pomoć.
- Kartica za bolesnika sa sigurnosnim podacima i potreba da je bolesnik nosi sa sobom i obavijesti svakog zdravstvenog radnika da se liječi ekulizumabom.
- Važnost cijepljenja protiv meningokoka prije liječenja ekulizumabom i/ili primanja antibiotske profilakse.
- Potreba da djeca budu cijepljena protiv pneumokoka i bakterije *Haemophilus influenzae* prije liječenja ekulizumabom.
- Rizik od reakcija na infuziju ekulizumaba, uključujući anafilaksiju, i potreba kliničkog nadzora nakon infuzije.
- Rizik od ozbiljne hemolize (kod PNH-a) nakon prekida/odgode primjene ekulizumaba, njezini znakovi i simptomi te preporuka da se potraži savjet nadležnog liječnika prije prekida/odgode primjene ekulizumaba.
- Rizik od teških komplikacija trombotične mikroangiopatije (kod aHUS-a) nakon prekida/odgode primjene ekulizumaba, njihovi znakovi i simptomi te preporuke da se potraži savjet nadležnog liječnika prije prekida/odgode primjene ekulizumaba.
- Rizike od ozbiljnih metaboličkih poremećaja (potencijalno opasnih za život) zbog liječenja lijekom BEKEMV ako bolesnik istovremeno ima nasljedno nepodnošenje fruktoze.
- Kontraindikacije lijeka BEKEMV u bolesnika s nasljednim nepodnošenjem fruktoze (bez obzira na dob) i dojenčadi i djece mlađe od 2 godine kojima još nije dijagnosticirano nasljedno nepodnošenje fruktoze.

U kartici za bolesnika sa sigurnosnim podacima mora biti navedeno sljedeće:

- Znakovi i simptomi infekcije i sepe.
- Upozorenje da se odmah potraži liječnička pomoć ako su prisutni gore navedeni znakovi i simptomi.
- Navod da bolesnik prima ekulizumab.
- Upozorenje o sadržaju sorbitola i mogućí rizici opasni po život za bolesnike s nasljednim nepodnošenjem fruktoze koji su intravenski izloženi lijekovima koji sadrže sorbitol.
- Kontraindikacije lijeka BEKEMV u bolesnika s nasljednim nepodnošenjem fruktoze (bez obzira na dob) i dojenčadi i djece mlađe od 2 godine kojima još nije dijagnosticirano nasljedno nepodnošenje fruktoze.
- Podaci kome se zdravstveni radnik može obratiti za dodatne informacije.

Nositelj odobrenja će svake godine liječnicima koji propisuju BEKEMV ili ljekarnicima koji ga izdaju poslati podsjetnik da provjere postoji li potreba da se bolesnici koji primaju BEKEMV (ponovno) cijepi protiv bakterije *Neisseria meningitidis*.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

BEKEMV 300 mg koncentrat za otopinu za infuziju
ekulizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica od 30 ml sadrži 300 mg ekulizumaba (10 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Acetatna kiselina, natrijev hidroksid, dinatrijev edetat (EDTA), sorbitol, polisorbat 80 i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica od 30 ml (10 mg/ml)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja.
Nakon razrjeđivanja, konačna koncentracija otopine za primjenu infuzijom je 5 mg/ml.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze i djeca u dobi < 2 godine ne smiju primiti ovaj lijek jer sadrži sorbitol.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Amgen Technology (Ireland) UC,
Pottery Road, Dun Laoghaire,
Co. Dublin,
A96 F2A8 Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1727/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**NALJEPNICA NA BOČICI****1. NAZIV LIJEKA**

BEKEMV 300 mg koncentrat za otopinu za infuziju
ekulizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica od 30 ml sadrži 300 mg ekulizumaba (10 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Acetatna kiselina, natrijev hidroksid, dinatrijev edetat (EDTA), sorbitol, polisorbat 80 i voda za injekcije.

Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica od 30 ml (10 mg/ml)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja.

Nakon razrjeđivanja, konačna koncentracija otopine za primjenu infuzijom je 5 mg/ml.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Amgen Technology (Ireland) UC,
Pottery Road, Dun Laoghaire,
Co. Dublin,
A96 F2A8 Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1727/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

BEKEMV 300 mg koncentrat za otopinu za infuziju ekulizumab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je BEKEMV i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati BEKEMV
3. Kako primjenjivati BEKEMV
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati BEKEMV
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je BEKEMV i za što se koristi

Što je BEKEMV

BEKEMV sadrži djelatnu tvar ekulizumab i pripada skupini lijekova koji se zovu monoklonska protutijela. Ekulizumab se veže za određene proteine u tijelu koji uzrokuje upalu i inhibira ga te tako sprječava sustave Vašeg tijela da napadaju i uništavaju osjetljive krvne stanice ili bubrege.

Za što se BEKEMV koristi

Paroksizmalna noćna hemoglobinurija

BEKEMV se koristi za liječenje odraslih i djece s određenom vrstom bolesti koja zahvaća krv i zove se paroksizmalna noćna hemoglobinurija (PNH). Crvene krvne stanice bolesnika s paroksizmalnom noćnom hemoglobinurijom mogu biti uništene, što može dovesti do sniženog broja crvenih krvnih stanica (anemije), umora, otežanog funkcioniranja, bolova, tamne boje mokraće, nedostatka zraka i stvaranja krvnih ugrušaka. Ekulizumab može blokirati upalni odgovor organizma i njegovu sposobnost da napada i uništava vlastite osjetljive PNH krvne stanice.

Atipični hemolitičko-uremijski sindrom

BEKEMV se također koristi za liječenje djece i odraslih bolesnika s određenom vrstom bolesti koja zahvaća krv i bubrege, a zove se atipični hemolitičko-uremijski sindrom (aHUS). U bolesnika s atipičnim hemolitičko-uremijskim sindromom može doći do upalom posredovanog oštećenja bubrega i krvnih stanica, uključujući krvne pločice, što može dovesti do sniženog broja krvnih stanica (trombocitopenije i anemije), slabljenja ili gubitka funkcije bubrega, stvaranja krvnih ugrušaka, umora i otežanog funkcioniranja. Ekulizumab može blokirati upalni odgovor organizma i njegovu sposobnost da napada i uništava vlastite osjetljive stanice krvi i bubrega.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati BEKEMV

Nemojte primati BEKEMV

- ako ste alergični na ekulizumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako imate nepodnošenje fruktoze, prilično rijetko genetsko stanje u kojem Vaš organizam ne proizvodi enzim za razgradnju fruktoze.
- djeca mlađa od 2 godine ne smiju primati ovaj lijek. Ovaj lijek sadrži sorbitol, a sorbitol može biti opasan po život kod nasljednog nepodnošenja fruktoze (engl. *hereditary fructose intolerance*, HFI). U dojenčadi i djece mlađe od 2 godine možda još nije dijagnosticirano nasljedno nepodnošenje fruktoze (HFI). (Pogledajte posebna upozorenja na kraju ovog odjeljka pod podnaslovom „BEKEMV sadrži sorbitol”).
- ako niste cijepljeni protiv meningokokne infekcije, osim ako uzimate antibiotike za smanjenje rizika od meningokokne infekcije do 2 tjedna nakon što ste bili cijepljeni.
- ako imate meningokoknu infekciju.

Upozorenja i mjere opreza

Upozorenje zbog meningokokne i drugih infekcija uzrokovanih bakterijama roda *Neisseria*

Liječenje lijekom BEKEMV može oslabiti Vašu prirodnu otpornost na infekcije, osobito protiv određenih organizama koji uzrokuju meningokoknu infekciju (tešku infekciju moždanih ovojnica i sepsu) i drugih bakterija roda *Neisseria* koje uzrokuju infekcije uključujući diseminiranu gonoreju.

Obratite se svom liječniku prije nego što primite BEKEMV kako biste bili sigurni da ćete biti cijepljeni protiv bakterije *Neisseria meningitidis*, mikroorganizma koji uzrokuje meningokoknu infekciju, najmanje 2 tjedna prije početka liječenja ili da ćete uzimati antibiotike koji smanjuju rizik od meningokokne infekcije do 2 tjedna nakon što ste bili cijepljeni.

Pazite da se cijeplate protiv meningokoka na vrijeme. Također trebate znati da cijepljenje ne mora spriječiti ovu vrstu infekcije. U skladu s nacionalnim preporukama, liječnik može razmotriti i dopunske mjere sprječavanja infekcije.

Ako kod Vas postoji rizik od gonoreje, potražite savjet liječnika ili ljekarnika prije nego što primite ovaj lijek.

Simptomi meningokokne infekcije

Budući da je važno brzo postaviti dijagnozu i liječiti određene infekcije u bolesnika koji primaju BEKEMV, dobit ćete karticu koju morate nositi sa sobom i na kojoj su navedeni specifični početni simptomi. Kartica se zove „kartica za bolesnika sa sigurnosnim podacima“.

Ako osjetite neki od sljedećih simptoma, trebate o tome odmah obavijestiti svog liječnika:

- glavobolja s mučninom ili povraćanjem
- glavobolja s ukočenim vratom ili leđima
- vrućica
- osip
- smetenost
- jaki bolovi u mišićima uz simptome slične gripi
- osjetljivost na svjetlo.

Liječenje meningokokne infekcije na putovanju

Ako putujete u područja gdje nećete moći stupiti u kontakt sa svojim liječnikom ili gdje privremeno nećete moći dobiti medicinsku pomoć, liječnik Vam može propisati, kao mjeru prevencije, recept za antibiotik koji djeluje protiv bakterije *Neisseria meningitidis* i koji ćete nositi sa sobom. Ako osjetite

neki od gore navedenih simptoma, morate uzeti antibiotik kako je propisano. Obavezno morate što prije posjetiti liječnika, čak i ako se počnete bolje osjećati nakon što ste uzeli antibiotik.

Infekcije

Prije nego što počnete liječenje lijekom BEKEMV obavijestite liječnika ako imate ikakvu infekciju.

Alergijske reakcije

BEKEMV sadrži proteine, a proteini u nekih ljudi mogu uzrokovati alergijske reakcije.

Djeca i adolescenti

Bolesnici u dobi manjoj od 18 godina moraju biti cijepljeni protiv bakterije *Haemophilus influenzae* i pneumokoknih infekcija.

Starije osobe

Nisu potrebne posebne mjere opreza tijekom liječenja bolesnika u dobi od 65 i više godina.

Drugi lijekovi i BEKEMV

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Žene reproduktivne dobi

U žena koje mogu zatrudnjeti potrebno je razmotriti upotrebu učinkovite kontracepcije tijekom liječenja i do 5 mjeseci nakon liječenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

BEKEMV ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

BEKEMV sadrži sorbitol

Ovaj lijek sadrži 50 mg sorbitola u jednom ml.

Sorbitol je izvor fruktoze. Ako Vi (ili Vaše dijete) imate(ima) nasljedno nepodnošenje fruktoze, rijetki genetski poremećaj, Vi (ili Vaše dijete) ne smijete(smije) primiti ovaj lijek. Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne mogu razgraditi fruktozu sadržanu u ovom lijeku, što može uzrokovati ozbiljne nuspojave.

Morate reći svom liječniku prije nego primite ovaj lijek ako Vi (ili Vaše dijete) imate(ima) nasljedno nepodnošenje fruktoze ili ako Vaše dijete više ne može konzumirati slatku hranu ili piće zbog pojave mučnine, povraćanja ili neugodnih nuspojava poput nadutosti, grčeva u trbuhu ili proljeva.

Natrij

BEKEMV sadrži natrij kada se razrijedi s natrijevim kloridom.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Nakon razrjeđivanja s 0,9 %-tnom otopinom natrijeva klorida za injekciju (9 mg/ml), ovaj lijek sadrži 0,34 g natrija (glavni sastojak kuhinjske/stolne soli) u 180 ml pri maksimalnoj dozi. To odgovara 17,0 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu. Ovo biste trebali uzeti u obzir ako ste na prehrani s ograničenjem unosa natrija.

Nakon razrjeđivanja s 0,45 %-tnom otopinom natrijeva klorida za injekciju (4,5 mg/ml), ovaj lijek sadrži 0,18 g natrija (glavni sastojak kuhinjske/stolne soli) u 180 ml pri maksimalnoj dozi, što odgovara 9,0 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu. Ovo biste trebali uzeti u obzir ako ste na prehrani s ograničenjem unosa natrija.

Ako Vaš zdravstveni radnik razrijedi BEKEMV s 5 %-tnom otopinom glukoze, ovaj lijek ima zanemarive količine natrija.

Polisorbat 80

Ovaj lijek sadrži 3,0 mg polisorbata 80 u jednoj bočici (bočica od 30 ml) što odgovara 0,3 mg/kg ili manje pri najvišoj dozi za odrasle bolesnike i pedijatrijske bolesnike tjelesne težine veće od 10 kg te odgovara 0,6 mg/kg ili manje pri najvišoj dozi za pedijatrijske bolesnike tjelesne težine od 5 do <10 kg. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite liječnika ako Vi/Vaše dijete imate bilo koju poznatu alergiju.

3. Kako primjenjivati BEKEMV

Najmanje 2 tjedna prije nego što se počnete liječiti lijekom BEKEMV, liječnik će Vas cijepiti protiv meningokokne infekcije, ako već prije niste bili cijepljeni ili ako je od cijepljenja prošlo previše vremena. Ako je Vaše dijete mlađe od dobi prikladne za cijepljenje ili ako Vi niste cijepljeni barem 2 tjedna prije početka liječenja lijekom BEKEMV, liječnik će Vam propisati antibiotike kako bi se smanjio rizik od infekcije, a uzimat ćete ih tijekom 2 tjedna od obavljenog cijepljenja.

Ako je Vaše dijete mlađe od 18 godina, liječnik će ga cijepiti protiv bakterije *Haemophilus influenzae* i pneumokoknih infekcija sukladno nacionalnim smjernicama o cijepljenju pojedine dobne skupine.

Upute za ispravnu primjenu

Terapiju će Vam davati liječnik ili neki drugi zdravstveni radnik infuzijom razrijeđene otopine lijeka BEKEMV u bočici, koji će se primjenjivati infuzijom iz infuzijske vrećice kroz cjevčicu izravno u venu. Preporučuje se da početak liječenja, koji se zove početna faza, traje 4 tjedna, nakon čega slijedi faza održavanja.

Ako primате ovaj lijek za liječenje paroksizmalne noćne hemoglobinurije

Za odrasle:

- Početna faza:

Svakog tjedna tijekom prva četiri tjedna liječnik će Vam dati intravensku infuziju razrijeđenog lijeka BEKEMV. Jedna infuzija sadržavat će dozu od 600 mg (2 bočice od 30 ml) i trajat će 25 - 45 minuta (35 minuta $\pm$ 10 minuta).

- Faza održavanja:

- U petom tjednu, liječnik će Vam dati intravensku infuziju razrijeđenog lijeka BEKEMV u dozi od 900 mg (3 bočice od 30 ml) u trajanju od 25 – 45 minuta (35 minuta $\pm$ 10 minuta).
- Nakon petog tjedna, liječnik će Vam davati 900 mg razrijeđenog lijeka BEKEMV svaka dva tjedna kao dugoročno liječenje.

Ako primete ovaj lijek za liječenje atipičnog hemolitičko-uremijskog sindroma

Za odrasle:

- Početna faza:

Svakog tjedna tijekom prva četiri tjedna, liječnik će Vam dati intravensku infuziju razrijeđenog lijeka BEKEMV. Svaka infuzija sadržavat će dozu od 900 mg (3 bočice od 30 ml) i trajat će 25 – 45 minuta (35 minuta $\pm$ 10 minuta).

- Faza održavanja:

- U petom tjednu, liječnik će Vam dati intravensku infuziju razrijeđenog lijeka BEKEMV u dozi od 1200 mg (4 bočice od 30 ml) u trajanju od 25 – 45 minuta (35 minuta $\pm$ 10 minuta).
- Nakon petog tjedna, liječnik će Vam davati 1200 mg razrijeđenog lijeka BEKEMV svaka dva tjedna kao dugoročno liječenje.

Za djecu i adolescente:

- Djeca i adolescenti s paroksizmalnom noćnom hemoglobinurijom ili atipičnim hemolitičko-uremijskim sindromom težine 40 kg i više liječe se dozama kao i odrasli bolesnici.
- Djeca i adolescenti s paroksizmalnom noćnom hemoglobinurijom ili atipičnim hemolitičko-uremijskim sindromom kojima je tjelesna težina manja od 40 kg trebaju manju dozu na temelju svoje tjelesne težine. Dozu će izračunati liječnik.

Za djecu i adolescente s paroksizmalnom noćnom hemoglobinurijom ili atipičnim hemolitičko-uremijskim sindromom starije od 2 godine i tjelesne težine ispod 40kg:

Tjelesna težina bolesnika	Početna faza	Faza održavanja
30 do < 40 kg	600 mg tjedno prva 2 tjedna	900 mg u 3. tjednu; potom 900 mg svaka 2 tjedna
20 do < 30 kg	600 mg tjedno prva 2 tjedna	600 mg u 3. tjednu; potom 600 mg svaka 2 tjedna
10 do < 20 kg	600 mg jednokratna doza u 1. tjednu	300 mg u 2. tjednu; potom 300 mg svaka 2 tjedna
5 do < 10 kg	300 mg jednokratna doza u 1. tjednu	300 mg u 2. tjednu; potom 300 mg svaka 3 tjedna

Osobe koje se liječe izmjenom plazme mogu primiti dodatne doze lijeka BEKEMV.

Nakon svake infuzije, bit ćete pod nadzorom otprilike jedan sat. Morate se pažljivo pridržavati uputa liječnika.

Ako primite više lijeka BEKEMV nego što ste trebali

Ako sumnjate da ste slučajno primili veću dozu lijeka BEKEMV nego što je propisana, obratite se liječniku za savjet.

Ako ste zaboravili doći na zakazani dogovor za primanje lijeka BEKEMV

Ako ste zaboravili na zakazani dogovor, odmah se obratite liječniku za savjet i pročitajte sljedeći odjeljak „Ako prestanete primati BEKEMV“.

Ako prestanete primati BEKEMV za liječenje paroksizmalne noćne hemoglobinurije

Privremeni prekid ili trajan prestanak liječenja lijekom BEKEMV može prouzročiti brz povratak još težih simptoma paroksizmalne noćne hemoglobinurije. Liječnik će razgovarati s Vama o mogućim nuspojavama i objasniti rizike. Liječnik će Vas htjeti pomno nadzirati najmanje 8 tjedana.

Rizici prekida primanja lijeka BEKEMV uključuju povećano razaranje crvenih krvnih stanica, što može prouzročiti:

- značajno smanjenje broja crvenih krvnih stanica (anemiju)
- smetenost ili promjenu razine budnosti
- bol u prsištu ili anginu pectoris
- povećanje razine kreatinina u serumu (tegobe s bubrežima) ili
- trombozu (zgrušavanje krvi).

Ako imate neki od ovih simptoma, obratite se liječniku.

Ako prestanete primati BEKEMV za liječenje atipičnog hemolitičko-uremijskog sindroma

Privremeni prekid ili trajan prestanak liječenja lijekom BEKEMV može prouzročiti povratak simptoma atipičnog hemolitičko-uremijskog sindroma. Liječnik će Vas upoznati s mogućim nuspojavama i objasniti rizike. Liječnik će Vas htjeti pomno nadzirati.

Rizici prekida primanja lijeka BEKEMV uključuju povećanu upalu krvnih pločica, što može prouzročiti:

- značajno smanjenje broja krvnih pločica (trombocitopeniju)
- značajno povećano razaranje crvenih krvnih stanica
- smanjeno mokrenje (tegobe s bubrežima)
- povećanje razine kreatinina u serumu (tegobe s bubrežima)
- smetenost ili promjenu razine budnosti
- bol u prsištu ili anginu pectoris
- nedostatak daha ili
- trombozu (zgrušavanje krvi).

Ako imate neki od ovih simptoma, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Liječnik će Vas upoznati s mogućim nuspojavama i objasniti koristi i rizike lijeka BEKEMV prije početka liječenja.

Najozbiljnija nuspojava bila je meningokokna sepsa. Ako osjetite bilo koji od simptoma meningokokne infekcije (pogledajte dio 2, Upozorenje zbog meningokokne i drugih infekcija uzrokovanih bakterijama roda *Neisseria*), morate odmah obavijestiti liječnika.

Ako niste sigurni što znače nuspojave navedene ispod, zamolite liječnika da Vam objasni.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- glavobolja

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- infekcija pluća (pneumonija), obična prehlada (nazofaringitis), infekcija mokraćnog sustava (infekcija mokraćnih puteva)
- nizak broj bijelih krvnih stanica (leukopenija), smanjeni broj crvenih krvnih stanica zbog čega koža može izgledati blijeda i što može prouzročiti slabost ili nedostatak zraka
- nemogućnost spavanja
- omaglica, visok krvni tlak
- infekcija gornjih dišnih puteva, kašalj, grlobolja (orofaringealni bol), bronhitis, herpes na usnama (herpes simpleks)
- proljev, povraćanje, mučnina, bol u trbuhu, osip, gubitak kose (alopecija), svrbež kože (pruritus)
- bol u zglobovima (ruke i noge), bol u udovima (ruke i noge)
- vrućica (pireksija), osjećaj umora (umor), bolest nalik gripi

- reakcija povezana s infuzijom.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- teška infekcija (meningokokna infekcija), sepsa, septički šok, virusna infekcija, infekcija donjih dišnih puteva, želučana gripa (gastrointestinalna infekcija), upala mokraćnog mjehura (cistitis)
- infekcija, gljivična infekcija, nakupljanje gnoja (apsces), infekcije kože (celulitis), gripa (influenca), sinusitis, infekcija zuba (apsces), upala desni
- relativno mali broj krvnih pločica u krvi (trombocitopenija), niska razina jedne vrste bijelih krvnih stanica koje se zovu limfociti (limfopenija), osjećaj lupanja srca
- ozbiljna alergijska reakcija koja uzrokuje otežano disanje ili omaglicu (anafilaktička reakcija), preosjetljivost
- gubitak apetita
- depresija, tjeskoba, nagle promjene raspoloženja, poremećaj spavanja
- trnci u dijelu tijela (parestezija), drhtanje, poremećaj osjeta okusa (disgeuzija), nesvjestica
- zamagljen vid
- zvonjenje u ušima, vrtoglavica
- iznenadni i brzi nastanak vrlo visokog krvnog tlaka, nizak krvni tlak, navale vrućine, poremećaj vena
- otežano disanje (dispneja), krvarenje iz nosa, začepljen nos (kongestija nosa), nadraženost grla, curenje nosa (rinoreja)
- upala potrbušnice (tkiva koje oblaže većinu trbušnih organa), zatvor, nelagoda u trbuhu nakon obroka (dispepsija), nadimanje trbuha
- koprivnjača, crvenilo kože, suha koža, crvene ili ljubičaste mrlje pod kožom, pojačano znojenje, upala kože
- grčevi u mišićima, bolovi u mišićima, bol u leđima i vratu, bol u kostima
- poremećaj bubrega, poteškoće ili bol pri mokrenju (dizurija), krv u mokraći
- spontana erekcija
- oticanje (edem), nelagoda u prsištu, osjećaj slabosti (astenija), bol u prsištu, bol na mjestu primjene infuzije, zimica
- povećanje jetrenih enzima, smanjenje udjela krvnog volumena koji pripada crvenim krvnim stanicama, smanjenje koncentracije proteina koji prenosi kisik u crvenim krvnim stanicama.

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- gljivična infekcija (infekcija plijesnima iz roda *Aspergillus*), infekcija zglobova (bakterijski artritis), infekcija bakterijom *Haemophilus*, impetigo, bakterijska spolno prenosiva bolest (gonoreja)
- tumor kože (melanom), poremećaj koštane srži
- raspadanje crvenih krvnih stanica (hemoliza), sljepljivanje stanica, abnormalnosti faktora zgrušavanja, abnormalno zgrušavanje krvi
- bolest pretjerano aktivne štitne žlijezde (Gravesova bolest)
- abnormalni snovi
- nadraženost oka
- modrica
- neuobičajeno vraćanje hrane iz želuca, bol u desnim
- žuta boja kože i/ili bjeloočnica (žutica)
- poremećaj boje kože,
- grč mišića usta, oticanje zglobova
- menstrualni poremećaj
- abnormalno istjecanje lijeka iz vene za vrijeme infuzije, neuobičajen osjećaj na mjestu infuzije, osjećaj vrućine.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati BEKEMV

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake „Rok valjanosti / EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Bočice lijeka BEKEMV u originalnom pakiranju mogu se izvaditi iz hladnjaka **samo jednokratno na najviše 7 dana**. Na kraju tog razdoblja lijek se može vratiti u hladnjak.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Nakon razrjeđivanja, lijek treba primijeniti u roku od 24 sata.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što BEKEMV sadrži

- Djelatna tvar je ekulizumab (300 mg/30 ml u bočici što odgovara 10 mg/ml).
- Drugi sastojci su:
 - acetatna kiselina,
 - natrijev hidroksid,
 - dinatrijev edetat (EDTA),
 - sorbitol (E420, vidjeti dio 2 „BEKEMV sadrži sorbitol“),
 - polisorbitat 80,
 - voda za injekcije

BEKEMV sadrži natrij i polisorbitat 80. Vidjeti dio 2.

Kako BEKEMV izgleda i sadržaj pakiranja

BEKEMV je koncentrat za otopinu za infuziju (30 ml u bočici – veličina pakiranja: 1).

BEKEMV je bistra do opalescentna, bezbojna do blago žuta otopina.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Amgen Technology (Ireland) UC
Pottery Road, Dun Laoghaire
Co. Dublin,
A96 F2A8 Irska

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Amgen Technology (Ireland) UC
Pottery Road, Dun Laoghaire
Co. Dublin,
A96 F2A8 Irska

Proizvođač

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Deutschland

Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen S.r.l.
Italy
Tel: +39 02 6241121

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Upute za primjenu za zdravstvene radnike koji rukuju lijekom BEKEMV

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

1. Kako se BEKEMV isporučuje?

Jedna bočica lijeka BEKEMV sadrži 300 mg djelatne tvari u 30 ml otopine lijeka.

2. Prije primjene

Razrjeđivanje treba provesti u skladu s pravilima dobre prakse, osobito s obzirom na asepsu.

BEKEMV treba pripremiti za primjenu za to osposobljen zdravstveni radnik koristeći aseptičku tehniku.

- Pregledajte otopinu lijeka BEKEMV da ne sadrži čestice i da nije promijenila boju.
- Izvucite potrebnu količinu lijeka BEKEMV iz bočice (bočica) pomoću sterilne štrcaljke.
- Prenesite preporučenu dozu u infuzijsku vrećicu.
- Razrijedite BEKEMV do konačne koncentracije od 5 mg/ml (početna koncentracija podijeljena s 2) dodavanjem odgovarajuće količine otapala u infuzijsku vrećicu.
 - Za doze od 300 mg, upotrijebite 30 ml lijeka BEKEMV (10 mg/ml) i dodajte 30 ml otapala.
 - Za doze od 600 mg, upotrijebite 60 ml lijeka BEKEMV i dodajte 60 ml otapala.

- Za doze od 900 mg, upotrijebite 90 ml lijeka BEKEMV i dodajte 90 ml otapala.
 - Za doze od 1200 mg upotrijebite 120 ml lijeka BEKEMV i dodajte 120 ml otapala.
- Konačni volumen od 5 mg/ml razrijeđene otopine lijeka BEKEMV iznosi 60 ml za dozu od 300 mg, 120 ml za dozu od 600 mg, 180 ml za dozu od 900 mg ili 240 ml za dozu od 1200 mg.
- Otapala su 0,9 %-tna otopina natrijeva klorida za injekciju (9 mg/ml), 0,45 %-tna otopina natrijeva klorida za injekciju (4,5 mg/ml) ili 5 %-tna glukoza u vodi.
 - Lagano protresite infuzijsku vrećicu koja sadrži razrijeđenu otopinu lijeka BEKEMV kako bi se sadržaj lijeka temeljito pomiješao s otapalom.
 - Razrijeđenu otopinu treba pustiti da se ugrije na sobnu temperaturu [18 °C – 25 °C] prije primjene izlaganjem temperaturi okoline.
 - Razrijeđena otopina ne smije se zagrijavati u mikrovalnoj pećnici niti pomoću ikakvog drugog izvora topline osim sobne temperature.
 - Bacite neiskorišteni dio lijeka u bočici.
 - Razrijeđena otopina lijeka BEKEMV može se čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C do 24 sata prije primjene.

3. Primjena

- Nemojte primijeniti BEKEMV kao brzu intravensku ili bolus injekciju.
- BEKEMV se smije primijeniti samo intravenskom infuzijom.
- Razrijeđenu otopinu lijeka BEKEMV treba primijeniti intravenskom infuzijom u trajanju od 25 do 45 minuta (35 minuta $\pm$ 10 minuta) u odraslih i od 1 do 4 sata u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 18 godina, običnom infuzijom, pomoću pumpe tipa štrcaljke ili infuzijske pumpe. Nije potrebno zaštititi razrijeđenu otopinu lijeka BEKEMV od svjetlosti tijekom primjene bolesniku.

Bolesnika treba nadzirati jedan sat nakon infuzije. Ako tijekom primjene lijeka BEKEMV nastupi nuspojava, infuziju treba usporiti ili prekinuti ovisno o procjeni liječnika. Ako se infuzija uspori, ukupno trajanje infuzije ne smije biti dulje od dva sata u odraslih i četiri sata u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 18 godina.

4. Posebno rukovanje i čuvanje

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Bočice lijeka BEKEMV u originalnom pakiranju mogu se izvaditi iz hladnjaka **samo jednokratno na najviše 7 dana**. Na kraju tog razdoblja lijek se može vratiti u hladnjak.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza „Rok valjanosti / EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.